MEMORIAS
DO
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Tomo 29 Dezembro—1934 Fasciculo 2

Outro grupo de trematodes nascendo de Dicranocercarias e outro caso de especie com cœcos abrindo para fóra (*)

pelo

PROF. DR. ADOLPHO LUTZ

(Com as estampas 8 — 11)

Como se póde concluir de um trabalho de Luehe, varias cercarias de cauda forquilhada já foram observadas e descriptas por helmintholo-gistas europeus no seculo passado. Na sua enumeração de cercarias usa este autor a expressão «furcocercariae» que substitui pelo nome mais correcto e apropriado de Dicranocercariae.

Permanecendo desconhecidos os adultos, os autores pouco a pouco perderam interesse n'esta phase de evolução até que se descobriu no Japão e no Egypto que os schistosomos nasciam de Dicranocercarias. Em seguida varias cercarias de cauda forquilhada foram descriptas de muitos paizes.

Depois eu mostrei que uma parte d'estas cercarias pertencia ás Strigeidas, o que chamou o interesse geral sobre este grupo de trematodes, que antes, erroneamente, se suppunha ter uma evolução mais directa.

Depois que se aprendeu a distinguir as cercarias de *Schistosomos* e strigeidas permaneceu entre as numerosas dicranocercarias recentemente descriptas um numero consideravel de especies, que não se filiavam naturalmente a estes dois grupos. Era natural suppôr, que havia ainda outros

(*) Recebido para publicação a 11 de Setembro de 1934

trematodeos, que nasciam de dicranocercarias typicas (Consideramos *atypicas* e faceis de reconhecer os grupos de *Cercaria mirabilis* e os de *Bucephalus*). N'um estudo sobre especies brasileiras de Dicranocercarias, citei os generos *Clinostomum* e *Rhopalias* que podiam ter cercarias de cauda forquilhada. Agora já tive occasião de estabelecer que o *Clinostomum heluans* é derivado da minha *Dicranocercaria ocellifera*.

Esta já foi descripta e figurada n'um trabalho anterior. Ella nasce em redias com um longo canal intestinal e tem um corpo muito opaco com duas manchas oculares pretas com margens claras perto da linha transversal média. A estructura não é bem nitida. Reconhece-se uma crista dorsal de pouca altura que se prolonga até a cauda. Esta tem o tronco comprido e a bifurcação curta como nos Schistosomos mas os ramos não são destacados e terminam n'uma ponta em fórma de papilla. A cercaria mostra grande inclinação a curvar-se sobre a face ventral. Ella póde tambem ser encontrada nas horas matutinas e não precisa de sol para sahir.

Até agora achei esta especie em Maracay (Venezuela), no Norte do Brasil e nos arredores do Rio de Janeiro. Ella forma-se nas especies maiores de *Planorbis*, incluindo o *centimetralis*; é porém bastante escassa. Caramujos infeccionados dão numerosas cercarias, mas morrem logo em consequencia da infecção.

Desde meu ultimo trabalho, tive outra vez um *Planorbis* infeccionado á minha disposição; viveu cerca de tres semanas n'uma cuba de laboratorio. Este provinha de uma valla comprida, proxima ao Instituto, e era o unico exemplar infeccionado entre um grande numero de *Planorbis* ahi colleccionados. Na mesma valla viviam tambem numerosos peixinhos, dos quaes muitos podiam, já em vida, ser reconhecidos facilmente como sendo infeccionados com *Clinostomum*. A especie mais commum era a *Poecilia vivipara*, que serviu principalmente para estudos experimentaes.

Tornei a fazer então numerosas experiencias. Gyrinos e *Poecilia* de logares não infeccionados, deixaram-se infeccionar facilmente. Como já foi descripto, acharam-se nos dias seguintes, agora sem cauda, larvas com um corpo mais cylindrico, que se reconhecem facilmente, apezar de seu tamanho diminuto, pelos seus movimentos e pelas suas manchas oculares que são pretas. Estavam muitas vezes n'um grande espaço vasio, revestido de uma membrana. Mais cedo ou mais tarde ellas formavam ainda um kysto interior, tambem muito fino e transparente, no qual ficavam mais ou menos enroladas. A parede é tão fragil que, quando não se tem muito cuidado, encontram-se ao examinal-os, muitas larvas livres. No kysto vê-se uma metamorphose semelhante como a que se observa nas Strigeidas. O conteúdo do corpo liquefaz-se mais ou menos, como se reconhece pela deslocação das manchas oculares que, ás vezes, chegam a ficar uma atraz da outra.

As larvas fortemente granuladas tornam-se na luz reflectida completamente escuras e na luz incidente de côr branco-cretacea. Parece que nunca se perde a mobilidade. O estado kystico dura varias semanas. No exame depois de tres semanas, podia-se reconhecer claramente nas larvas um acetabulo. A ventosa cephalica é visivel do mesmo modo, porém é muito pequena. Vê-se tambem um orgão lembrando um pharynge. A não ser isto, pouco se reconhece da estructura. Atraz do acetabulo está uma massa escura, que parece corresponder a uma vesicula excretoria. Estados mais adiantados não foram observados nos gyrinos de bufo; porém achei ha annos duas larvas bem desenvolvidas de *Clinostomo* n'uma Hylida. Podia-se esperar agora, que os kystos necessitassem ser transportados para um outro hospedador, para continuar seu desenvolvimento, porém as condições observadas não falam a favor d'isso.

Nos peixes espontaneamente infectados da mesma região, acharam-se larvas de Clinostomos em todos os estados de desenvolvimento, que se pódem distinguir pela fórma do canal intestinal. Primeiro consiste de dois tubos parallelos, muito dilatados pelo conteúdo; mais tarde tambem apparecem grandes haustros, e finalmente numerosas ramificações finaes nos vermes adultos. O conteúdo, que a principio é turvo e fortemente granulado, torna-se mais escuro e no fim, completamente preto.

As extremidades dos cegos são mais simples e convergem para a parte posterior do corpo, sem comtudo formar uma anastomose.

Vê-se occasionalmente atraz da extremidade apparente de ambos os lados uma ampôla redonda cujo conteúdo preto lembra um olho pigmentado. Quando se tem sórte, póde-se vêr como a ampôla se esvasia para o exterior, se bem que no estado vasio não se possam perceber os póros. Muitas vezes vê-se que um dos cegos esvasiou seu conteúdo na parte posterior e por isso parece mais curto do que o outro. A's vezes a totalidade de um cego parece vasia. Durante a transformação do canal intestinal os primordios genitaes tornam-se mais distinctos de modo que se pódem reconhecer sem difficuldade as glandulas germinaes.

Os testiculos estão bem ramificados. As larvas precisam agora ser transportadas para uma garça, ou um socó, o que é facil de fazer introduzindo directamente o material na sua garganta. Já no dia seguinte acha-se um numero consideravel de Clinostomos fixados no rego formado pela metade inferior do bico de ambos os lados da lingua, na base desta ou no paladar. As larvas, que provavelmente já voltam do papo, são, conforme ao material ingerido, já mais ou menos perfeitas, mas não contém ainda ovos. A continuação do desenvolvimento occorre rapidamente e já póde ser completada dentro de quatro a cinco dias.

Os trematodeos estão bem fixados com a parte cephalica, pódem, porém, ser despregados facilmente. Garças nocturnas ou diúrnas, apanhadas novas ou mortas ha pouco tempo, principalmente as especies menores, mostram em uma grande proporção Clinostomos adultos no logar descripto. Outras localisações devem, pelo menos para *Clinostomum heluans*, ser attribuidas a uma migração depois da morte da ave. As experiencias dão resultados certos e são muito instructivas; tambem os hospedadores finaes não precisam ser sacrificados e pódem ainda servir para experiencias futuras.

Abstenho-me de fazer uma descripção dos Trematodeos adultos, cuja estructura resultada em parte da litteratura, e em parte póde ser vista nas photographias que acompanham. Não se percebe vesicula excretoria maior, porém, existe um systema de capillares em fórma de rêde, cheia de granulações finas. (Nisto os Clinostomos lembram as Strigeidas). Por isso os vermes tornam-se muito opacos, como os estados anteriores e são difficeis de estudar em preparação inteira. Percebem-se tambem, ás vezes, vasos excretorios longitudinaes como existem tambem em outros trematodeos. O grande acetabulo com abertura muitas vezes triangular, os cegos ramificados e os grandes ovos em parte superficiaes, são facilmente reconhecidos. Os vitellarios, que se desenvolvem relativamente tarde, são muito extensos.

Ovos:

Nos *Clinostomum heluans* adultos encontram-se numerosos ovos maduros numa cavidade larga e cylindrica (Theca do utero), num canal aferente e num canal deferente dos quaes o ultimo representa a vagina.

São tão grandes ou ligeiramente maiores do que os de *Fasciola hepatica*. Segundo uma medição do Dr. Emm. Dias, seu comprimento é de 0,133 — 0,140 e a largura de 60 — 70.

A casca é transparente e quasi incolor, de fórma ovoide bastante regular; numa extremidade ha uma tampinha pouco apparente. O desenvolvimento dos embryões não começou ainda; estão cheios de cellulas vitellarias, entre as quaes é difficil reconhecer a cellula do ovo. Alguns ovos pódem bem ser eliminados durante a sua estadia no bico, a maior parte, porém provavelmente só ficará livre pela passagem do verme solto á agua.

A evolução é muito lenta.

Em culturas apropriadas já com 10 dias se pódem observar miracidios que forçam a sua passagem pelo orificio estreito do ovo e em seguida nadam com os movimentos caracteristicos de outros miracidios. Contra a espectativa tambem não se observam n'elles ocellos e não conseguimos reconhecer funis vibrateis.

Recapitulando podemos dizer que a larva assume primeiro uma fórma vermicular, depois uma fórma ovoide, em seguida uma apparencia

de pera ou de gyrino, depois a fórma de lingua e finalmente o adulto tem a apparencia de folha de largura e grossura medias. Nas primeiras phases existe uma vesicula excretoria, que mais tarde é substituida por grandes alvéolos, que occupam todo o espaço livre intervisceral e estão cheios de granulos. Estes mais tarde se contrahem formando uma rêde vascular e alguns vasos longitudinaes emquanto que a vesicula desapparece e os cegos formam ramificações.

Os ocellos se conservam muito tempo e se percebem ainda nas fórmas piriformes, as glandulas genitaes já são bem visiveis, mas os vitellarios se desenvolvem bastante tarde alargando a metade posterior do corpo. Todas estas fórmas são enkystadas com excepção dos vermiculos recemformados.

O desenvolvimento, que acabamos de descrever, foi constatado da mesma fórma no material abundante de peixes espontaneamente infeccionados e nos exemplares indemnes de *Poecilia vivipara* infeccionados por experiencias.

As observações seguintes, que marcam o tempo das differentes phases de desenvolvimento, foram obtidas no laboratorio em animaes indemnes, anteriormente confrontados com as cercarias.

As primeiras phases do desenvolvimento realisam-se com a mesma ou maior facilidade nos gyrinos de *Bufo crucifer* porém o desenvolvimento não se completa nos gyrinos. No 16º e tambem no 22º dia da experiencia as larvas eram ainda muito pequenas porém tinham já a fórma ovoide. Mostravam bastante afastada da extremidade a formação escura que podemos sómente considerar como vesicula excretoria. Adeante d'esta e pouco antes da linha central transversal estão duas manchas ocellares pretas, além d'isso reconhece-se a ventosa cephalica. No mais a larva é ainda completamente sem estructura e fortemente granulada. Tambem depois de 37-44 dias encontra-se ainda no mesmo estado. Depois de 44 dias estão claramente enkystadas e extremamente escuras. Pódem porém ser facilmente libertadas dos kystos e mostram então grande mobilidade. Têm agora mais a fórma de pera ou de clava; a parte anterior é larga e ainda completamente opaca devido a alvéolos cheios de granulos. Na parte delgada posterior e mais flexivel, vêm-se perfeitamente os cegos já formados e muito largos, que ainda são completamente cylindricos. O acetabulo é muito grande e acha-se no animal enrolado sempre do lado exterior. A larva livre mostra uma certa approximação á posição occupada no kysto.

A porção cephalica não mostra sómente a ventosa mas tambem a superficie discoidal, que a cerca e serve para augmentar o poder adhesivo. Os ocellos são ainda reconheciveis mas não se vêm outros orgãos a não ser um bulbo contractil, que se assemelha a um pharynge e que marca o co-

meço dos cegos. Quando uma parte do intestino está excessivamente dilatada como acontece ás vezes, podem apparecer nella *haustra* que geralmente não são reconheciveis. No conteúdo intestinal expellido, que está ainda finamente granulado, não se vêm hematias, mas, em raros casos, bolas de gordura bastante grandes e occasionalmente pequenas bôlhas de ar.

O conteúdo intestinal, que em contacto com reagentes como glycerina e potassa caustica diluida é expellido em fórma de nuvens, póde tambem coagular-se e tornar o verme pouco visivel. Este tambem é sensivel á agua, vive porém bastante tempo numa solução physiologica.

As vesiculas excretorias e o seu conteúdo não apparecem mais. Em seguida a parte anterior torna-se pouco a pouco mais clara e parece mais estreita.

Depois de 47 dias os peixinhos de observação mostravam claramente na superficie cutanea as larvas brancas enkystadas, sobre cuja natureza não podia haver mais duvida. Estas se pareciam absolutamente com as larvas facilmente reconheciveis nos peixinhos espontaneamente infeccionados; não tinham porém o tamanho definitivo.

No desenvolvimento progressivo, passa a larva da fórma da clava para uma de lingueta na qual a parte posterior se alarga mais. Com 55 dias uma *Poecilia* mostrou na carne 6 larvas, em parte visiveis por fóra. A fórma da clava existia ainda mas menos pronunciada. O corpo anterior tornou-se mais transparente. Estendido e sob pressão fraca o verme alcança o comprimento de 4 mm. O intestino é claramente visivel e cheio de uma massa escura que póde ser esvasiada para cima e para baixo. Os vitellarios parecem completamente desenvolvidos. Glandulas germinaes já indicadas. Os movimentos são livres e fortes. O acetabulo é muito grande.

Depois de 58 e 61 dias não houve modificação maior. O intestino é ainda cylindrico e muito dilatado. Os vitellarios ao lado não estão bem claramente reconheciveis. Depois de 68 dias as larvas estavam ainda enkystadas mas depois de arrebentar o kysto, extremamente moveis. Eram talvez um pouco maiores, algumas mostravam com pressão moderada, um comprimento de 5 mm. Todo o intestino está cheio de uma massa escura e muito dilatado e sempre ainda cylindrico. As larvas muito moveis tiradas dos kystos foram collocados directamente para a cavidade buccal da garça, porém não se fixaram ahi e perderam-se. Destas observações póde-se concluir que um desenvolvimento maior, como é muitas vezes encontrado nas larvas menores na cavidade buccal das garças, exige ainda muito tempo. Mesmo depois de 70 e 77 dias não se effectuou a transmissão.

As larvas mais maduras encontradas em peixinhos, attingiram em compressão moderada mesmo um centimetro e o intestino mostrava *haustras* arredondadas ou já ramificadas. Larvas nesse estado se conservaram vivas

durante mais de 20 horas em solução de vermelho neutro e mostravam o conteúdo intestinal completamente corado e vermelho, sendo porém facilmente evacuado pelas larvas comprimidas. A rêde excretoria apparecia então cheia de massas escuras que o tornavam muito distincto.

Depois de noventa dias foi examinada a ultima *Poecilia* que era muito pequena e atrophiada, continha cinco larvas de tamanho regular que tinham a fórma de linguetas.

Quatro foram dados ao socó e a ultima maior serviu para exame. Tinha os cegos cheios de *haustra* com excepção da ultima parte que era cylindrica e tinha um prolongamento digitiforme dirigido para traz e para dentro. Por regurgitação evacuou-se a maior parte do conteúdo intestinal ficando apenas a porção terminal.

No dia seguinte foi encontrado apenas num Clinostomum novo que já continha um pouco de sangue. No dia seguinte foi destacado e examinado. O intestino já era coberto de ramificações e continha sangue fluido que sob pressão era facilmente evacuado. Havia um pequeno numero de ovos em formação mas a theca do utero era completamente vasia. O comprimento do verme comprimido não excedia a 7 m.m. Mais tarde foi ainda descoberto um segundo clinostomo que se mostrava completamente adulto depois de 5 dias e na agua expelliu numerosos ovos.

As outras larvas não se fixaram, provavelmente por serem menos desenvolvidas. Póde-se concluir que, em condições mais favoraveis, noventa dias bastam para concluir o desenvolvimento nos peixinhos mas temos de calcular mais uns dois mezes para a formação dos ovos, eliminação destes, formação do miracidio e penetração no planorbis, formação de sporoschistos seguida de desenvolvimento, de modo que o cyclo de cercaria a cercaria não póde ser muito menos que 6 mezes.

Quando este trabalho já estava concluido nos seus traços principaes, a minha attenção foi chamada sobre a publicação anterior do Snr. Sewell H. Hopkins, que se refere ao desenvolvimento do *Clinostomum marginatum*. As nossas observações estão de accôrdo em muitos pontos, principalmente na persistencia das manchas oculares e no desenvolvimento do intestino. O autor não conhecia nada sobre a evolução no mollusco e a penetração e os primeiros estados no peixinho. A sua hypothese, que a cercaria deve ter ocellos distinctos, está correcta pelo menos para *Clinostomum heluans*, o acetabulo não é sempre tão grande nem tão distincto como elle suppõe. Não reconheceu o facto que os cegos se podem abrir para o exterior o que deve ser um caracter geral em todos os clinostomos. A especie considerada é maior do que o *Clinostomum heluans* mas pelo resto parece bastante affim. As menores fórmas vistas por Hopkins, já tinham 2 mm. de comprimento, quer dizer, que já estavam muito crescidas em compara-

ção com o corpo das cercarias. O autor dá tambem alguns dados sobre a occurrencia de larvas de *Clinostomum marginatum* em rãs, facto observado varias vezes nos Estados Unidos. As larvas de *Clinostomum heluans* até um certo ponto se desenvolvem com toda a facilidade nos gyrinos de bufo mas não chegam geralmente a uma differenciação maior. Apenas uma vez, e isso já ha muitos annos, observei duas larvas já bem differenciadas n'uma hyla.

Podia-se suppôr que as fórmas de bufo podiam continuar o seu desenvolvimento depois de transportados em peixinhos, mas esta experiencia não foi feita ainda. Ao contrario dos agamodistomos não mostram glandulas que ajudem a penetração.

Se perguntarmos agora quaes são as relações de parentesco dos clinostomos com os schistosomidas e strigeidas, achamol-os bastante afastados dos dois grupos. Não têm relação intima com os schistosomidas, que são bisexuaes e vivem em vasos de sangue. Dos strigeidas, de que se approximam mais pela metamorphose e pelo systema excretorio, se distinguem pelas redias e pela falta de um orgão de fixação entre as ventosas. Todavia o disco cephalico com o seu collar marginal lembra um pouco o modo de fixação das strigeinas. A distincção radical de ambos os grupos é dada pelas redias dos clinostomos cuja existencia pode ser considerada um caracter importante de familia posto que em geral os sporoschistos substituam as redias na evolução dos trematodes.

O genero Clinostomo occupa um logar especial e é tambem bastante afastado dos Harmostomidas como o mostram claramente os ovos e o desenvolvimento. Posto que exista até agora só um genero póde se bem estabelecer uma familia de Clinostomidas.

BIBLIOGRAPHIA

A extensa litteratura sobre *Clinostomum* e as suas especies até o anno de 1908 acha-se na seguinte obra: «Index Catalogue of Medical and Veterinary Zoology» Stiles and Hassals. Gov. Print. Office Washington. Relevamos apenas as citações seguintes:

1) LEIDY, J. A. 1856—Synopsis of Entozoa. (Proc. Ac. n. sc. Philadelphia T. VIII, p. 42-58).
2) WRIGHT, R. 1879—Contrib. to American helminth. N. 1. (Proc. Canad. Inst. V. I, Toronto pg. 3, pl. I, fig. 1).
3) BRAUN, MAX 1899—«Ueber Clinostomum Leidy» Zool. Anzeiger XXII.

4) MAC CALLUM, W. G. 1899—On the species Clinostomum heterostomum. Am. Am. Journal Morph. XV, pp. 697-710.

Mais tarde appareceu:

5) M. LUEHE 1909—Trematoden, Heft 17 «Die Suesswasserfauna Deutschlands» herausgegeben von A. Brauer. Jena, Verlag Gustav Fischer.

6) OSBORN, H. L. 1911—«On the Distribution and Mode of Occurence in the United States and Canada of *Clinostomum marginatum*, a Trematode parasite in Fish, Frogs and Birds». (Biol. Bull. 20, 350-366) 1 pl.

7) DUBOIS, GEORGE 1930—Deux Nouvelles Espèces de Clinostomidae, Extrait du «Bulletin de la Soc. Neuchateloise des Sciences Naturelles».

8) HOPKINS SEWELL, H. 1933—Note on the Life History of *Clinostomum marginatum* (Trematoda) in «Transactions of the American Microsc. Society (Vol. LIII N°. 2, p. 147-148.

Quanto aos Trematodes, cujos cegos communicam com o exterior pela vesicula excretoria ou por dois orificios separados citamos:

9) ODHNER, TH 1910—Ueber Distomen, welche den Excretionsporus als Anus verwenden koennen. Zool. Anzeiger 35, p. 432-433. Com uma lista de litteratura.

10) LA RUE GEORGE, R. 1926—A Trematode with two ani. Journ. of Parasitology, vol. XII, pag. 207-209.

EXPLICAÇÃO DAS ESTAMPAS 8—11

ESTAMPA 8

Fig. 1—Redia de *Clinostomum heluans*.
Fig. 2—Cercaria do mesmo = *Dicranocercaria ocellifera* Lutz.
Figs. 3 e 3a.—Larvas novas do mesmo, em fórma alongada e ovoide. 16 dias.
Fig. 4—Kysto de gyrino com desenvolvimento parado. 48 dias. Outros kystos já eram degenerados.
Fig. 5—Larvas com cegos cylindricos. 36 dias.
Fig. 6—Adulto mostrando os vitellarios.

ESTAMPA 9

Fig. 1—Larvas piriformes de *Poecilia* experimentalmente infectada depois de 64 dias.
Fig. 2—Córte de larvas piriformes enkystadas (feitos pelo Dr. Emmanuel Dias).

ESTAMPA 10

Fig. 1—*Callichthys callichthys*. Infecção espontanea. As manchas brancas correspondem a larvas enkystadas.

Figs. 2-5—Clinostomos de bico de socó. Infecção espontanea. Figs. 2, 3 e 4 em fórma de lingueta, 5 completamente adulto em fórma de folha.

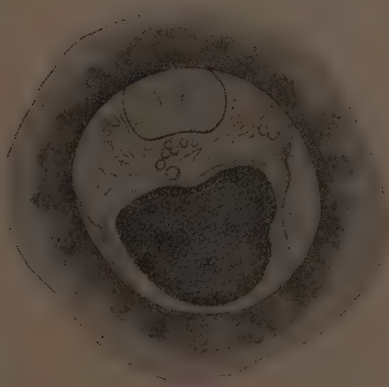
ESTAMPA 11

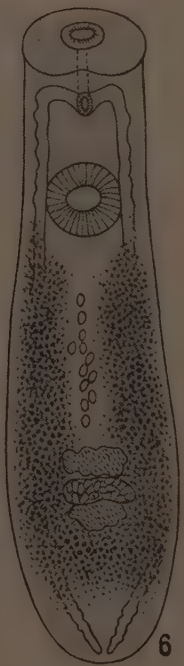
Fig. 1—Ovos maduros, recentemente postos de *Clinostomum heluans*.

Fig. 2—Os mesmos com miracidios em formação. Cerca de 160 a 190 vezes.

Os desenhos das estampas 8 e 9 foram feitos por A. Pugas.

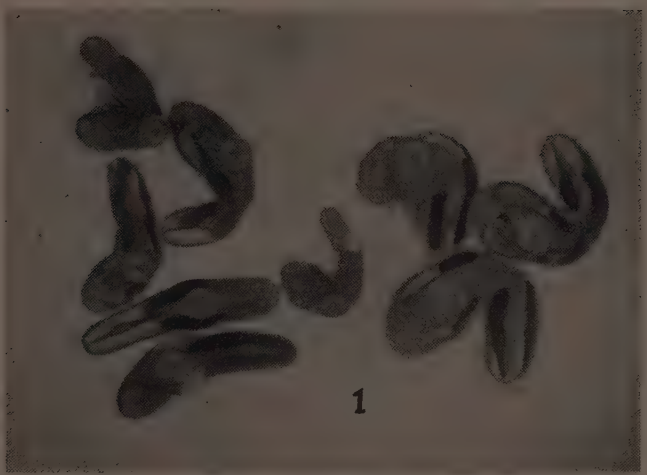
As photographias das estampas 10 e 11, e as reproducções dos desenhos foram feitas por J. J. Pinto e o córte da estampa 9 fig. 2 foi feito por E. Dias.

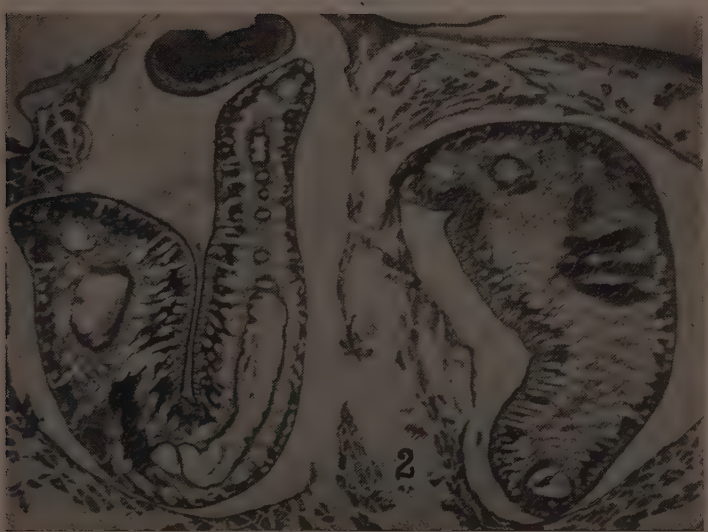




Dr. Adolpho Lutz : Outro grupo de trematodes nascendo de Dicranocercarias e outro caso de especie com coecos abrindo para fóra.

Eine neue Gruppe von Trematoden mit Gabelschwanzcercarie und ein neuer Fall von nach aussen mündenden Darmschenkeln bei einem Trematoden.



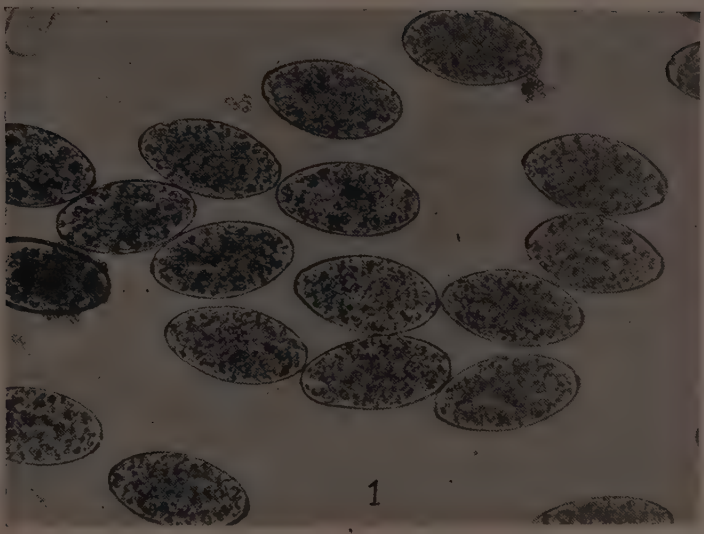


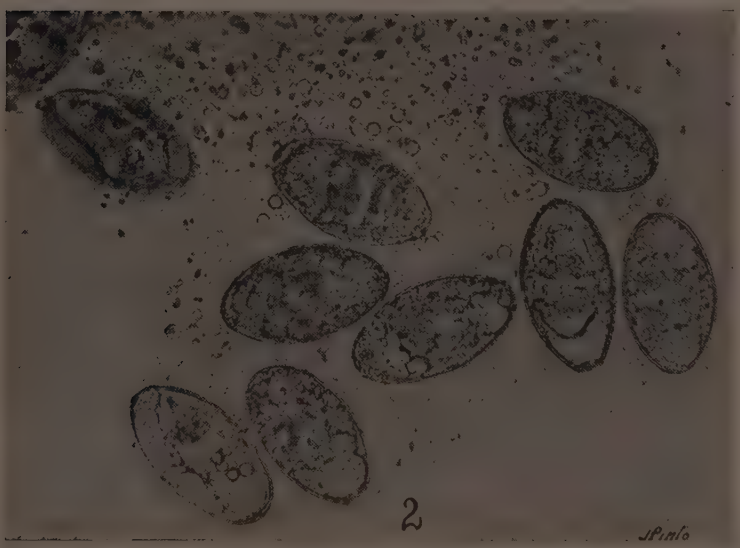
Dr. Adolpho Lutz : Outro grupo de trematodes nascendo de Dicranocercarias e outro caso de especie com coecos abrindo para fóra.

Eine neue Gruppe von Trematoden mit Gabelschwanzcercarie und ein neuer Fall von nach aussen mündenden Darmschenkeln bei einem Trematoden.

Dr. Adolpho Lutz: Outro grupo de trematodes nascendo de Dicranocercarias e outro caso de especie com coecos abrindo para fóra.

Eine neue Gruppe von Trematoden mit Gabelschwanzcercarie und ein neuer Fall von nach aussen mündenden Darmschenkeln bei einem Trematoden.





Dr. Adolpho Lutz : Outro grupo de trematodes nascendo de Dicranocercarias e outro caso de especie com coecos abrindo para fóra.

Eine neue Gruppe von Trematoden mit Gabelschwanzcercarie und ein neuer Fall von nach aussen mündenden Darmschenkeln bei einem Trematoden.

Eine neue Gruppe von Trematoden mit Gabelschwanzcercarie und ein neuer Fall von nach aussen mündenden Darmschenkeln bei einem Trematoden

von

PROF. DR. ADOLPHO LUTZ

(Mith Tafeln 8–11)

Wie aus einer Arbeit von Luehe zu ersehen ist, waren in Europa verschiedene Arten von Gabelschwanzcercarien schon vor vielen Jahren bekannt. Er bezeichnet sie als Furcocercarien. Fuer diesen schlechtgebildeten Namen habe ich den Ausdruck Dicranocercarien substituiert, der besser zu den anderen, von Luehe gebrauchten cercariennamen passt. Man kannte die zugehörigen erwachsenen Trematoden nicht, und verlor nach und nach das Interesse an diesen Entwicklungsformen, bis in Japan und in Aegypten nachgewiesen wurde, dass im Entwicklungskreise von Schistosomidenarten Dicranocercarien vorkamen. Es wurden darauf aus verschiedenen Ländern zahlreiche Gabelschwanzcercarien beschrieben.

Ich wies dann nach, dass ein Teil dieser Cercarien zu den Strigeiden gehören, was das allgemeine Interesse auf diese Trematodengruppe lenkte, bei der man früher fälschlich eine mehr direkte Entwicklung angenommen hatte.

Nachdem man Schistosomiden und Strigeiden unterscheiden gelernt hatte, blieb unter den vielen älteren und neuerdings beschriebenen Arten noch eine ziemliche Anzahl übrig, die nicht recht in eine der beiden Gruppen passten. Es lag nahe anzunehmen, dass noch andere Trematoden existieren, die aus typischen Gabelschwanzcercarien hervorgehen (Cercaria *mirabilis* und *Bucephalus* sind untypisch und leicht zu unterscheiden). In meiner Arbeit über brasilianische Dicranocercarien habe ich angeführt, dass auch Clinostomum und Rhopalias Gabelschwanzcercarien haben dürften. Für *Clinostomum heluans* hatte ich seitdem Gelegenheit festzustellen, dass es aus meiner Dicranocercaria ocellifera hervorgeht.

Diese ist früher abgebildet und in meiner letzten Arbeit beschrieben worden. Sie entsteht in Redien mit langem Darmkanal, hat einen kleinen,

sehr opaken Leib, mit zwei schwarzen, hell eingefassten Augenflecken nahe der queren Mittellinie. Die Struktur ist nicht recht deutlich. Man erkennt einen mässig hohen Rückenkamm, der sich auf den Schwanz fortsetzt. Letzterer hat einen langen Stamm und eine kurze Gabel, wie bei den Schistosomumarten, aber die Aeste sind nicht abgesetzt und endigen in eine papillen förmige Spitze. Die Cercaria zeigt eine grosse Neigung sich über die Bauchfläche zu krümmen. Sie wird auch in den frühen Morgenstunden gefunden und braucht keine Besonnung um auszuschwärmen.

Bis jetzt habe ich diese Art in Maracay (Venezuela), im Norden von Brasilien und in der Gegend von Rio de Janeiro gefunden. Sie bildet sich in den grösseren Planorbisarten, centimetralis eingeschlossen, ist aber ziemlich spärlich. Infizierte Schnecken geben sehr zahlreiche Cercarien ab, gehen aber in kurzer Zeit an der Infektion zu Grunde.

Seit meiner letzten Arbeit hatte ich wieder einen infizierten Planorbis zur Verfügung, der ungefähr 3 Wochen im Laboratorium lebte. Er stammte aus einem langen Wassergraben in der Nähe des Institutes und war das einzige infizierte Exemplar unter einer grossen Anzahl daselbst gesammelter Schnecken. In demselben Wassergraben lebten auch zahlreiche kleine Fische, von denen viele schon im Leben als mit Clinostomum infiziert, erkennbar waren. Die häufigste Art war *Poecilia vivipara*, die auch hauptsächlich zu Versuchen diente.

Ich machte nun wieder zahlreiche Experimente. Kaulquappen und Poecilia aus infektionsfreien Lokalitäten liessen sich gleich leicht infizieren.

Wie schon früher beschrieben, findet man in den nächsten Tagen die jetzt schwanzlosen Würmer mit mehr cylindrischem Leibe, die an ihren Bewegungen und den schwarzen Augenflecken, trotz ihrer Kleinheit leicht zu erkennen sind. Sie lagen meist in einem grossen Hohlraum, der mit einer ganz dünnen Membran ausgekleidet war. Früher oder später schieden sie noch eine innere, ebenfalls sehr dünne und transparente Cyste aus, in der sie mehr oder weniger eingerollt waren. Die Wand ist so zerreisslich, dass man bei nicht besonders vorsichtiger Untersuchung die Larven grossenteils frei findet. In der Cyste gehen sie eine ähnliche Metamorphose ein, wie sie bei den Strigeiden beobachtet wird. Der Körperinhalt wird mehr oder weniger verflüssigt, wie man aus der Verschiebung der Augenflecken erkennt, die öfters hintereinander zu liegen kommen. Die stark granulierten Larven sind im durchfallenden Lichte ganz dunkel und im auffallenden Lichte kreideweiss. Die Beweglichkeit scheint niemals ganz verloren zu gehen. Der cystische Zustand dauert mehrere Wochen. Bei der Untersuchung nach 3 Wochen liessen die Larven ein deutliches Acetabulum erkennen. Der Kopfsaugnapf ist ebenfalls sichtbar, aber sehr klein. Man sieht auch ein Organ, das einem Pharynx gleicht. Sonst ist von

Struktur wenig zu erkennen. Hinter dem Acetabulum liegt eine dunkle Masse, welche einer Excretionsblase entspricht. Weitere Entwicklungsstadien wurden bei den Kaulquappen von *Bufo crucifer* nicht beobachtet; doch habe ich früher 2 ziemlich gut entwickelte Clinostomum larven in einer Hylide gefunden. Man könnte nun erwarten, dass die Cysten zur weiteren Entwicklung auf einen neuen Wirt übertragen werden müssten, doch sprechen die beobachteten Verhältnisse nicht dafür.

In spontan infizierten Fischen derselben Region finden sich Clinostomum-larven in allen Stadien der Entwicklung, wie man am besten an der Gestalt des Darmkanals verfolgen kann. Zuerst besteht er aus 2 parallelen Roehren, die durch den Inhalt stark dilatiert sind; später entstehen an denselben grosse *haustra,* und schliesslich zahlreiche feine Verästelungen, wie man sie auch bei den ausgewachsenen Würmern beobachtet. Der Inhalt, der zuerst nur trübe und stark granuliert aussieht, wird dann dunkler und schliesslich ganz schwarz.

Die Enden der Coeca sind einfacher und convergieren gegen das Hinterleibsende zu, ohne indessen eine Anastomose zu bilden. Vielmehr sieht man gelegentlich hinter dem anscheinenden Ende jederseits noch eine runde Blase, deren schwarzer Inhalt an ein pigmentiertes Auge erinnert. Hat man Glück, so kann man sehen, wie sich die Blase nach aussen entleert, obgleich in leerem Zustande kein Porus zu sehen ist. Oefters sieht man dass ein Darmschenkel den Inhalt am hinteren Ende entleert hat, und infolgedessen kürzer aussieht, als der andere. Zuweilen scheint der ganze Darmschenkel leer. Während der Veränderung im Darmkanal werden auch die Genital-anlagen deutlicher, sodass mann schliesslich die Keimdrüsen unschwer erkennen kann.

Die Testikel sind dabei noch stark verästelt. Die Larven müssen jetzt auf einen Reiher übertragen werden, was leicht zu machen ist, indem man das Material direkt in den Schlund bringt. Schon am nächsten Tage findet man eine entsprechende Zahl von Clinostomen in der Rinne der unteren Schnabelhälfte, zu beiden Seiten der Zunge und am Gaumen fest fixiert. Die Larven, die vermutlich schon aus dem Kropfe zurückkehren, sind dem übertragenden Material entsprechend mehr oder weiniger ausgebildet, enthalten aber noch keine Eier. Die weitere Entwicklung folgt rasch und kann schon nach 4 bis 5 Tagen vollendet sein.

Die Trematoden sitzen mit dem Kopfteil fest, können aber ohne grosse Schwierigkeit abgelöst werden. Frisch gefangene oder geschossene Nacht-oder Tagreiher, besonders die kleinern Arten, zeigen in einem grossen Prozentsatz der Fälle die erwachsenen Clinostomen an den beschriebenen Stellen. Andere Lokalisationen sind, wenigstens für *Clinostomum heluans*, auf postmortale Wanderung zurückzuführen. Die Experimente

gelingen sehr leicht, und sind sehr instruktiv; die Endwirte brauchen dabei nicht geopfert zu werden, und können noch zu späteren Versuchen dienen.

Ich unterlasse eine Beschreibung der erwachsenen Trematoden, deren Struktur teils aus der Litteratur, teils aus den beigegebenen Photographien ersichtlich ist. Von einer grösseren Excretionsblase ist nichts zu sehen; dagegen sind die zahlreichen netzartig angeordneten Capillaren mit feinen Granulationen erfüllt, ähnlich wie bei den Strigeiden; dadurch werden die Tiere, ebenso wie ihre früheren Stadien sehr opak und in Ganzpräparaten schwierig zu studieren.

Man sieht auch öfters, wie bei anderen Trematoden, längere Excretionsgefässe. Das grosse Acetabulum, mit oft dreieckiger Oeffnung, der verzweigte Darmkanal und die grossen, teilweise oberflächlich liegenden Eier, sind indessen unschwer zu erkennen. Die Dotterstöcke die sich relativ spät entwickeln sind sehr ausgedehnt.

Eier.

Bei den erwachsenen *Clinostomum heluans* finden sich reife Eier in grosser Zahl in einem Hohtraum (Theka uteri) in einem zufuehrenden und in einem ausfuehrenden Canal, von denen der letztere als Vagina bezeichnet werden kann.

Sie sind so gross oder leicht groesser wie diejenigen von Fasciola hepatica. Die Laenge betraegt nach einer Messung von Dr. Emm. Dias, 0,133 — 140 bei einer Breite von 60-70 micra.

Die Schale ist durchsichtig und fast farblos, von ziemlich regelmaessiger Eiform, an einem Ende mit einem unscheinbaren Deckelchen. Die Embryonenentwicklung hat noch nicht begonnen, sie sind mit Dotterzellen erfuellt, zwischen denen die Eizelle schwer zu erkennen ist. Es koennen wohl einige Eier waehrend des Aufenthalts im Schnabel abgegeben werden, doch wird die Mehrzahl wahrscheinlich erst nach Abgang des Wurmes im Wasser frei. Die Entwicklung ist sehr langsam.

Bei geeignetem Kultur-verfahren kann man schon nach 10 Tagen Miracidien beobachten, die sich nach verschiedenen starken Contractionen durch die kleine Oeffnung des Eies durchzwängen und dann in der gewöhnlichen characteristischen Weise herumschwimmen. Gegen alle Erwartung sind an denselben gar keine Ocellen zu bemerken, auch Flimmertrichter konnten wir bisher nicht erkennen.

Wiederholend können wir sagen, dass die Larve zuerst eine Wurmform einnimmt dann eine Eiform und nachher eine Birn-Keulen oder Kaulquappenform, später eine Zungenform und endlich hat die erwachsene Larve das Aussehen eines Blattes von mittlerer Breite und Dicke. In den ersten Stadien ist eine Excretionsblase vorhanden, die später durch grosse

Alveolen ersetzt wird, die den freien Raum zwischen der Haut und den Eingeweiden einnehmen und voll Granulationen sind. Diese ziehen sich später zusammen und bilden so ein Gefässnetz und einige längliche Gefässe, während dessen die Blasse verschwindet und die Darmschenkel sich verästeln.

Die Ocellen bleiben lange Zeit erhalten und sind noch in der Birnform deutlich. Die Genitaldrüsen sind schon gut sichtbar, aber die Dotterstöcke entwickeln sich ziemlich spät und erweitern den hinteren Teil des Körpers. Alle Formen sind encystiert mit Ausnahme der neugebildeten Würmchen.

Die Entwickung, die wir eben beschrieben haben, wurde in gleicher Weise im reichlichen Material spontan infizierter Fische befunden wie in den Exemplaren der *Poecilia vivipara,* die zu den Experimenten dienten. Folgende Beobachtungen, die die Zeit der verschiedenen Stadien der Entwicklung angeben, wurden aber im Laboratorium an infektionsfreien, aber mit den Cercarien confrontierten kleinen Fischen, gemacht.

Die ersten Stadien der Entwicklung vollziehen sich mit der groessten Leichtigkeit in den Kaulquappen des Bufo crucifer, aber die Entwicklung wird in diesen nicht vollendet. Am 16, und auch am 22. Tage des Experimentes, waren die Larven noch sehr klein, aber mehr eifoermig. Sie zeigten ziemlich entfernt von dem Ende, einen dunklen Koerper, den wir nur als Exkretionsblase ansehen koennen. Vor dieser und ein wenig vor der queren Mittellinie, sind zwei dunkle Augenflecken vorhanden, ausserdem erkennt man einen Mundsaugnapf. Sonst ist die Larve noch ganz strukturlos und stark granuliert. Nach 44 Tagen sind sie deutlich encystiert und ausserordentlich dunkel, Sie koennen leicht von den Cysten befreit werden und zeigen dann eine grosse Mobilitaet. Sie sind jetzt mehr keulenfoermig, der Vorderteil ist breit und ganz opak infolge zahlreicher mit Granulationen gefuellter Alveolen Am duennen und mehr biegsamen Hinterteil sieht man deutlich die schon gebildeten und sehr breiten Darmschenkel, die noch ganz cylindrisch sind. Das Acetabulum ist sehr gross und wird immer an der Aussenseite des des eingerollten Tieres gefunden Die freie Larve zeigt eine gewisse Neigung, die gekruemmte Stellung der Cyste anzunehmen.

Das Kopfende zeigt nicht nur einen Saugnapf, sondern auch eine scheibenartige Flaeche, die ihn umgibt, und dazu dient, die Adhesivkraft zu vermehren. Die Augenflecken sind noch erkennbar aber andere Organe sieht man nicht; abgesehen von einem kontraktilen Bulbus, der einem Pharynx gleicht, und dem Anfang der Darmschenkel entspricht. Wenn ein Teil des Darmes ausserordentlich dilatiert ist, wie es manchmal vorkommt, koennen in ihm Haustras vorkommen, die gewoehnlich nicht

vorhanden sind. Im ausgestossenen Darminhalt, der noch fein granuliert ist, sieht man keine Blutkoerper, aber in seltenen Faellen ziemlich grosse Fettkugeln und zuweilen kleine Luftblasen.

Der Darminhalt, der in Kontakt mit angreifenden Reagenzen, wie Glyzerin und verduennte Kalilauge in Wolkenform ausgestossen wird, kann auch gerinnen und den Wurm unsichtbar machen. (Die Larve ist auch fuer Wasser empfindlich, lebt aber ziemlich lange in einer physiologischen Kochsalzloesung).

Die Exkretionsblasen und ihr Inhalt sind nicht mehr sichtbar. In der Folge wird der Vorderteil nach und nach ein wenig heller und scheint auch schmaeler.

Nach 47 Tagen zeigten die Versuchsfische an der Hautoberflaeche deutlich die eingekapselten weisen Larven, ueber deren Natur kein Zweifel mehr herrschen konnte. Sie glichen vollstaendig den leicht erkennbaren Larven der spontan infizierten Fische; sie hatten aber noch nicht ihre volle Groesse.

In der weiteren Entwicklung geht die Larve von einer Keulenform in eine Zugenform ueber, wobei sich der Hinterkoerper etwas mehr erweitert. Mit 55 Tagen zeigte eine Poecilia 6 Larven scheinbar frei im Fleisch und zum Teil von aussen sichtbar. Die Keulenform war noch vorhanden, aber weniger deutlich. Der Vorderkoerper war jetzt durchsichtiger. Unter schwachem Druck ausgestreckt, erreicht die Larve eine Laenge von 4 mm. Der Darm ist deutlich sichtbar und voll von einer dunklen Masse, die sich nach oben und nach unten entleeren kann. Dotterstoecke scheinbar ganz entwickelt. Keimdruesen angelegt. Die Bewegungen sind frei und stark. Das Acetabulum ist sehr gross.

Nach 58 und 61 Tagen ist keine bedeutendere Modifikation eingetreten. Der Darm ist immer noch cylindrisch und sehr weit. Die Dotterstoecke neben demselben sind nicht sehr deutlich zu erkennen. Nach 68 Tagen waren die Larven noch encystiert, aber nach Sprengung der Cyste aeusserst beweglich. Sie waren eher etwas groesser; einige zeigten bei maessigem Druck eine Laenge von 5 mm. Der ganze Darm ist gefuellt mit dunklen Massen, und sehr weit und noch immer cylindrisch. Die aus den Cysten entnommenen und sehr beweglichen Larven wurden direkt in den Rachen eines Reihers gebracht, fixierten sich aber nicht und gingen verloren. Aus diesen Beobachtungen kann man entnehmen, dass eine weitere Entwicklung, wie sie oft bei den kleineren Larven aus dem Rachen der Reiher gefunden wird, noch eine lange Zeit in Anspruch nimmt.

Selbst nach 70 und 77 Tagen gelang die Uebertragung noch nicht.

Die reiferen Larven, die in den kleineren Fischen gefunden wurden, erreichten, bei maessigem Druck, sogar einen cm. und der Darm zeigte

runde und schon veraestete Haustra. In diesem Stadium blieben die Larven waehrend 20 und mehr Stunden in einer von Neutralrot rot gefaerbten Loesung lebendig und zeigten einen Darminhalt ganz rot gefaerbt; er wurde aber von den comprimierten Larven ganz leicht entleert. Das Excretionsnetz erschien dann voll von dunklen Massen und infolgedessen sehr deutlich.

Nach 90 Tagen wurde die letzte Poecilia, die sehr klein und atrophisch war, untersucht. Sie enthielt fuenf Larven von maessiger Groesse, die eine Zungenform hatten, vier wurden dem Reiher gegeben und die letzte, groessere diente zur Untersuchung. Sie hatte die Darmschenkel voll haustra mit Ausnahme des letzten Teiles, der cylindrisch war und eine fingerfoermige Verlaengerung nach hinten und nach innen gerichtet hatte. Durch Regurgitation entleerten sie den grossten Teil des Darminhalts und es bleib nur der Endteil uebrig.

Am naechsten Tage wurde nur ein junges Clinostomum entdeckt, das schon ein wenig Blut enthielt, am folgenden Tage wurde es abgeloest und untersucht. Der Darm war mit vielen Veraestelungen bedeckt und enthielt fluessiges Blut, das unter Druck leicht entleert wurde. Man sah eine kleine Anzahl Eier in Formation, aber die Theka des Uterus war ganz leer. Die Laenge des Wurmes ueberschritt auch bei Druck nicht 7 mm. Spaeter wurde noch ein zweites Clinostomum entdeckt, das sich nach 5 Tagen als vollkommen erwachsen erwies und in Wasser zahlreiche Eier entleerte.

Die anderen Larven fixierten sich nicht, wahrscheinlich waren sie weniger entwickelt. Man kann annehmen, dass unter guenstigen Bedingungen, neunzig Tage genuegen, um die Entwickling in den Fischen zu beendigen aber wir muessen ueber zwei Monate rechnen fuer die Eierblidung, Freiwerden derselben, Bildung der Miracidien, Eindrigen im Planorbis, im Bilden der Sporocysten, gefolgt von der Entwicklung, so dass der Cyclus von Cercarie zu Cercarie kaum viel weniger als 6 Monate braucht.

Als diese Arbeit in ihren Hauptzuegen schon beendingt war, wurde meine Aufmerksamkeit auf die fruehere Veroeffentlichung von SEWELL HOPKINS gelenkt, die sich auf die Entwicklung des *Clinostomum marginatum* bezieht. Unsere Beobachtungen sind in vielen Punkten im Einklang, hauptsaechlich in der Fortbestehung der Augenflecken und in der Entwicklung des Darms. Der Autor wusste nichts ueber die Entwicklung in der Schnecke und ueber das Eindringen und die ersten Stadien im Fisch. Seine Annahme, dass die Cercarien deutliche Augenflecken haben, sollten ist korrekt, aber bei *Clinostomum heluans* ist das Acetabulum nicht so gross und so deutlich wie er es annimt. Er hat die Tatsache, dass die Darmschenkel sich nach aussen oeffnen koennen, nicht erkannt, obgleich dies ein allgemei-

nes Kennzeichen in allen Clinostomen sein sollte. Die besprochene Art ist groesser, scheint aber im Uebrigen ziemlich verwandt zu sein. Die kleinsten Formen, die SEWELL HOPKINS gesehen hat, waren schon 2 mm. lang, das heisst, sie waren schon sehr gross im Verhaeltnis zu dem Koerper der Cercarien. Der Verfasser macht auch Angaben ueber das Vorkommen von Larven des *Clinostomum marginatum* in Froeschen, was verschiedentlich in den Vereinigten Staaten beobachtet worden ist. Die Larven des *Clinostomum heluans* entwicklen sich bis zu einem gewissen Grade mit der groessten Leichtigkeit in den Kaulquappen von *Bufus crucifer*, aber sie kommen gewoehnlich nicht zu einer vollstaendigen Entwicklung.

Nur einmal, vor laengeren Zeit, beobachtete ich zwei schon sehr entwickelte Larven in einer *Hyla*. Man koennte annehmen, dass die Formen von Bufus ihre Entwicklung fortsetzen koennten, nachdem sie in Fische uebertragen werden, aber dieses Experiment ist noch nicht gemacht worden. Im Gegensatz zu den Agamodistomen, zeigen sie keine Druesen, die das Eindringen foerdern.

Fragen wir nun nach den Verwandtschaftsbeziehungen der Clinostomen mit den Schistosomiden und Strigeiden, so finden wir sie von den beiden Gruppen ziemlich entfernt. Sie haben gar keine naeheren Beziehungen mit den Schistosomiden, die zweigeschlechtlich sind und in Blutgefaessen leben. Von den Strigeiden, denen sie sich durch die Metamorphose und durch die Exkretionsgefaesse naehern, unterscheiden sie sich durch die Metamorphose und durch den Mangel eines Adhesiv-organs zwischen beiden Saugnaepfen. Allerdings erinnert die Kopfscheibe mit dem dazugehoerigen Kragen ein wenig an die der Strigeinen. Der Hauptunterschied besteht in den Redien der Clinostomen, deren Vorkommen als ein wichtiger Familiencharakter angesehen werden kann, wenn auch die Sporocysten in der Entwicklung der Trematoden die Redien ersetzen. Das genus Clinostomum nimmt eine eigene Stellung ein und ist auch von den Harmostomiden ziemlich entfernt wie die Eier und auch die Entwicklung deutlich zeigen. Trotzdem bisher nur ein Genus vorhanden ist darf man wohl eine Familie der Clinostomiden aufstellen.

BIBLIOGRAPHIE

Die ausgedehnte Litteratur ueber Clinostomum und seine Arten bis zum Jahre 1908 findet sich in folgendem Werke: «Index-Catalogue of Medical and Veterinary Zoology» Stiles and Hassals. Gov. Print Off. Washington.

Wir entnehmen ihm nur folgende Aufzeichnung:

1) LEIDY, J. A. 1856—Synopsis of Entozoa. (Proc. Ac. n. sc. Philadelphia T. VIII, p. 42-58).

2) WRIGHT, R. 1879—Contrib. to American helminth. N. 1. (Proc. Canad. Inst. V. I, Toronto pg. 3, pl. I, fig. 1).
3) BRAUN, MAX 1899—«Ueber Clinostomum Leidy» Zool. Anzeiger XXII.
4) MAC CALLUM, W. G. 1899—On the species Clinostomum heterostomum. Am. Journal Morph. XV, p.p. 697-710.

Spaeter erschien:

5) M. LUEHE 1909—Trematoden, Heft 17 «Die Suesswasserfauna Deutschlands» herausgegeben von A. Brauer. Jena, Verlag Gustav Fischer.
6) OSBORN, H. L. 1911—«On the Distribution and Mode of Occurence in the United States and Canada of *Clinostomum marginatum*, a Trematode parasite in Fish, Frogs and Birds». (Biol. Bull. 20, 350-366) 1 pl.
7) DUBOIS, GEORGE 1930—Deux Nouvelles Espèces de Clinostomidae, Extrait du «Bulletin de la Soc. Neuchateloises des Sciences Naturelles».
8) HOPKINS SEWELL, H. 1933—Note on the Life History of *Clinostomum marginatum* (Trematoda) in «Transactions of the American Microsc. Society (Vol. LIII No. 2, p. 147-148.

Von den Trematoden, deren Blinddaerme sich mit den Ausseren durch Eine Excretionsblase oder durch 2 kleine separate Oeffnungen verbinden geben wir an:

9) ODHNER, TH 1910—Ueber Distomen, welche den Excretionsporus als Anus verwenden koennen. Zool. Anzeiger 35, p. 432-433. Mit Litteraturverrzeichnis.
10) LA RUE GEORGE 1926—Deux Nouvelles Espèces de Clinostomidae, Extrait du «Bulletin» de la Soc. Neuchateloises des Sciences Naturelles.

ERKLAERUNG DER TAFELN 8—11

TAFEL 8

Fig. 1—Redie von *Clinostomum heluans.*
Fig. 2—Cercarie derselben: *Dicranocercaria ocellifera.*
Figs. 3 & 3a.—Frische Larven desselben, in laenglicher und eifoermiger Gestalt. 16 Tage alt.
Fig. 4—Cyste von Kaulquappe mit gehemmter Entwicklung. 48 Tage alt. Andere Cysten schon degeneriert.
Fig. 5—Larven mit cylindrischen Darmschenkeln. 36 Tage.
Fig. 6—Reife Form mit Dotterstoecken.

TAFEL 9

Fig 1—Birnfoermige Larven von *Poecilia,* nach 64 Tagen kuenstlich infiziert.

Fig. 2—Schnitt durch encystierte birnfoermige Larven (Praeparat von Dr. Emmanuel Dias).

TAFEL 10

Fig. 1—*Callichthys callichthys*. Spontaninfektion. Die weissen Flecken entsprechen den encystierten Larven.

Figs. 2-5—*Clinostomen* aus dem Schnabel von *Nyctiforax violatius*. Spontaninfection. Figs. 2, 3 und 4 in Zungenform, 5. vollstaendig reif in der Blattform.

TAFEL 11

Fig. 1—Frisch entleerte reife Eier von *Clinostomum heluans*.

Fig. 2—Dieselben mit ausgebildeten Miracidien. Vergr. th. 160 & 190.

Die Zeichnungen von Tafel 8 & 9 von A. Pugas.
Die Photographien von Tafel 10 & 11 von J. J. Pinto.
Der Schnitt auf Tafel 9 von Dr. E. M. Dias.

Accentuada hemocatherese após administração de ferro em um caso de anemia hypochromica. Aspectos verificados na medulla ossea em pleno periodo de regeneração hematica (*)

por

A. PENNA DE AZEVEDO e W. O. CRUZ

(Com as estampas 12 — 17)

A noção classica de que o baço é o orgão exclusivo de destruição dos globulos vermelhos do sangue, não tem obtido confirmação em diversas pesquizas que se seguiram á individualisação do systema reticulo-endothelial, pois verificou-se que todos os elementos constituintes deste systhema têm a propriedade de englobar e destruir as hematias envelhecidas. Tal funcção erythrocatheretica é simplesmente um caso particular de uma funcção mais geral (funcção espodophagica) que é a de englobar todo corpo extranho solido, como sejam bacterias, pigmentos, etc. Como o baço é o orgão em que maior desenvolvimento adquire o systhema reticulo endothelial, tem elle um papel preponderante no processo hemocatheretico, porém, de modo algum exclusivo, pois tambem possuem esta propriedade, os ganglios lymphaticos, o figado, o pulmão, a medulla ossea e, em menor grau, todos os outros departamentos do organismo onde existam elementos pertencentes ao já citado systhema. Pozzan [1], que se tem occupado especialmente deste assumpto, divide a espodophagia, em relação dos elementos que a exercem, da seguinte maneira:

1)—Espodophagia sinusal sanguinea — exercida no baço, nos orgãos hemolymphaticos e na medulla ossea;

2)—Espodophagia sinusal lymphatica — exercida nos ganglios lymphaticos;

3)—Espodophagia capillar — exercida nos capillares venosos e arteriaes;

(*) Recebido para publicação a 15 de Setembro de 1934.

1 Pozzan — Linfoghiandole emocatereuiche — Haemat. 1933, vol. XV, fasc. IV, p. 356.

4)—Espodophagia cellular parenchymatosa — exercida pelas cellulas do S. R. E. que se acham disseminadas em certos parenchymas (cellulas de Kupffer no figado, etc.); e

5)—Espodophagia leucocytaria — exercida pelos elementos migrantes do sangue com propriedades phagocytarias.

Em casos pathologicos, acompanhados de lesões morphologicas ou funccionaes do baço, observa-se que apezar de não haver neste orgão signaes de destruição hematica, esta destruição de facto existe e é evidenciada em outros orgãos que tambem exercem tal funcção, constituindo-se assim um verdadeiro processo vicariante.

O mechanismo da destruição hematica é dividido por Pozzan, em dois tempos. No primeiro, de hemolyse propriamente dita, encara como importantes os factores physicos (continuo movimento dos globulos, differenças de pressão pela systole e diastole, contractilidade de alguns orgãos, attricto das hematias entre si) e factores physico-chimicos (propriedade esplenica de destruir, de fragmentar, ou de diminuir a resistencia das hematias). No segundo tempo engloba o phenomeno da espodophagia endothelial, chamando attenção não só sobre o conhecido aspecto de concreções pigmentares no interior de cellulas (chromo-espodocytos) como tambem, a existencia de hematias hemolysadas (sombras) ou mesmo de hematias completas no cytoplasma de elementos phagocytarios (achromo-espodocytos).

Conforme a intensidade da erythrocatherese em cada região, o aspecto geral póde ser:

a)—reacção hemocatheretica endothelial geral;

b)—reacção hemocatheretica principalmente esplenica;

c)—reacção hemocatheretica principalmente lymphoglandular; e

d)—reacção hemocatheretica principalmente hepatica.

O aspecto normal é o do grupo *b*.

Em pesquizas experimentaes, Pozzan [2] verificou que a sangria em animaes normaes, é seguida de intensa espodophagia, no periodo da regeneração sanguinea. Este phenomeno, na apparencia paradoxal, de uma destruição ainda maior de hematias, é interpretado, conforme se deprehende de recentes pesquizas e do presente trabalho, pela verificação importante de que a neoformação de hematias é condicionada por uma prévia

[2] Pozzan — Emorragie e sistema reticole endoteliale-Pathologica, 1933, vol. II, p. 206.

destruição destas cellulas. Alguns factos, que descreveremos mais adeante, nos fizeram admittir que na regeneração da anemia ancylostomotica, após a administração de ferro esta destruição prévia tambem devia ser observada. Em vista, porém, de nunca havermos constatado casos fataes em tal condição, uma verificação anatomo-pathologica resultou sempre impossivel. O caso aqui apresentado interessa principalmente porque nos deu a opportunidade de verificar no homem este phenomeno, em uma anemia de caracteristicas semelhantes.

Em questões relativas a hemopathias, uma das acquisições mais antigas é, sem duvida, a notavel acção therapeutica do ferro nas anemias. Applicado de inicio, com successo na chlorose, foi depois aconselhado em todas as outras syndromes anemicas. Esta generalisação do emprego trouxe como consequencia, um descredito progressivo da acção curativa daquelle elemento.

Depois de diversas controversias, sobre a fórma do ferro a ser empregado (organico ou inorganico), a dóse, a via de eleição, o sal de ferro mais efficiente e differentes outros problemas, chegou-se a certos conhecimentos bem determinados, que resumiremos a seguir.

Só em determinado grupo de anemias, denominadas anemias ferro-sensitivas, tem o ferro uma acção regenerativa sobre o sangue; a fórma inorganica, é a unica realmente efficiente; uma dóse grande por via oral é indispensavel para a obtenção da regeneração hematica maxima, sendo preferivel o sal ferroso ao ferrico e este ao ferro em natureza. Essas acquisições, que claramente mostraram como e onde o ferro deveria ser administrado, rehabilitaram definitivamente, na clinica, este medicamento.

Um dos pontos importantes e que ainda não está sufficientemente elucidado, é relativo ao mechanismo intimo da acção do ferro nos organismos anemiados. A pesquiza tem-se limitado a verificar os aspectos mais grosseiros da regeneração hematica, sem procurar relacionar esta regeneração com as modificações por ventura existentes nos orgãos erythrolytopoieticos (medulla ossea, figado e baço).

No decurso de nossas pesquizas neste assumpto, [3] tivemos opportunidade de constatar certos phenomenos hematicos, que indicavam uma maior complexidade que a admittida classicamente na regeneração sanguinea da anemia ancylostomotica.

Assim, nos primeiros quinze dias de tratamento marcial é commum verificar-se o augmento de um milhão de hematias por mmc. o que leva a pensar simplesmente, em uma néo-producção de egual numero de hematias. Certas verificações sobre o valor globular e sobre a resistencia das

[3] W. O. Cruz — Pathogenia da anemia na Ancilostomose. II — Causas determinantes dos phenomenos regenerativos e degenerativos nessa anemia e contribuição para elucidar o seu mechanismo intimo. Mem. Inst. Osw. Cruz — 1934, 29, p. 263.

hematias a soluções hypotonicas, cujos detalhes aqui omittiremos, mostraram-nos que, ao par de uma neo-producção, deveria haver tambem uma certa destruição hematica. Assim, quer na anemia ancylostomotica, quer em outras anemias de caracteristicas semelhantes, verificar-se-ia, após administração de ferro, uma grande destruição de hematias velhas degeneradas, concomitantemente a uma formação de hematias jovens normaes. Na condição acima citada, haveria então, uma neo-producção digamos de dois milhões de hematias normaes por mmc. e uma destruição de um milhão de hematias pre-existentes, resultando dahi uma producção apparente de um milhão por mmc.

******
* * *

A observação clinica do caso presente, assim pode ser resumida:

Minervino N. B., brasileiro (Alagôas), 27 annos de edade, de côr parda. Internado em 5-1-1934 no Hospital Oswaldo Cruz.

No momento do exame, apresentava mucosas visiveis totalmente descoradas. Fraqueza geral accentuada. Edema pronunciado da face e membros inferiores. Febre intermittente. Sopro mesosystolico audivel em todos os fócos. Figado e baço não augmentados de volume.

Os exames de laboratorio feitos, foram os seguintes:

Pesquiza de ovos de vermes intestinaes: Negativa.
Pesquiza de hematozoarios: Negativa.
Pesquiza de B. Koch no escarro: Positiva.

Exame radiographico e electrocardiographico (Feito pelo Dr. E. Chagas) — Grande augmento da area cardiaca. Coração globoso com augmento de todos os diametros. Desenho bronchico muito accentuado. Preponderancia ventricular esquerda accentuada. Deformação da onda T nas tres derivações e leve bloqueio intraventricular.

Permaneceu o doente perto de dois mezes no hospital, tendo o seu estado de saúde se aggravado progressivamente. Nos ultimos dias de vida foi administrada 1 gr. diaria de sulfato ferroso ammoniacal, vindo o doente a fallecer no 11º dia de tratamento marcial.

O exame hematologico, feito sete dias antes do inicio do tratamento marcial revelou:

Hematias	2.250.000 mmc.
Hemoglobina 26 %	3.6 grs.
Hematocrito	12 %
Indices:	
Volume	53 c.c.
Hemoglobina	16 yy
Saturação	30 %

e no primeiro dia do mesmo tratamento:

Hematias	2.450.000 mmc.
Hemoglobina 28 %	3.8 grs.
Hematocrito	12.5 %

Indices:

Volume	51 c.c.
Hemoglobina	15,7 yy
Saturação	31 %

Diagnostico hematologico: Anemia hypochromica, microcytica.

No periodo regenerativo, não se procedeu a qualquer exame hematologico, entretanto, verificou-se clinicamente uma regeneração sanguinea intensa, traduzida pela rapida recoloração das mucosas visiveis.

O doente veiu a fallecer ás 12 horas do dia 6 de março do corrente anno.

Do protocollo da autopsia, realizada 2 horas após a morte, transcrevemos os seguintes dados:

«A. 6520—Cadaver de um homem moço, de côr parda, em más condições de nutrição. Edema subcutaneo. Pupillas redondas, egualmente dilatadas. Globos oculares proeminentes, conjunctivas pallidas. Dentes mal conservados. Ganglios lymphaticos inguino cruraes sensiveis á palpação. Externamente não ha ictericia, nem anomalias. Espessamento do tegumento cutaneo ao nivel dos pés, a epiderme destacando-se sob a fórma de crostas e escamas seccas.

Ao córte, a camada gordurosa mede meio centimetro de espessura, na parede abdominal anterior; camada muscular conservada, musculos de côr vermelha clara, humidos. Peritoneo parietal pallido, liso e brilhante.

Alças intestinaes, moderadamente distendidas por gazes, livres de adherencias reciprocas. Sob o peritoneo visceral das alças, bem como na gordura do epiploon, notam-se numerosas granulações do tamanho, ou pouco maior, do que um grão de arroz, proeminentes e amarelladas.

Na cavidade pleural esquerda existem 1000 c.c. de liquido amarello claro, contendo raros grumos, ligeiramente turvo. Espaço precordial augmentado de area. Cavidade pleural direita vasia de liquido. Sacco fibroso do pericardio encerra liquido amarello claro, em quantidade augmentada.

Coração pesa 570 grs., mostrando-se augmentado de volume. Ponta formada pelo ventriculo esquerdo. Gordura epicardial conservada. Vasos da superficie não são sinuosos. Cavidades têm calibre normal. Endocardio parietal pallido, liso e brilhante. Apparelhos valvulares não se mostram modificados. Musculatura cardiaca de côr rosea pardacenta, de consistencia diminuida. Na espessura dos musculos papillares existe augmento do tecido fibroso, o qual se apresenta sob a fórma de areas amarelladas. Atravez o endocardio, no ventriculo direito, nota-se esboçado o aspecto de pelle de tigre. O mesmo aspecto se nota na ponta do ventriculo esquerdo. Tunica interna da aorta é pallida, apresentando placas pequenas, proeminentes, não calcificadas. Não ha sulcos com retracção dos tecidos.

Pulmão esquerdo diminuido de volume, pesando 270 grs. Apresenta a pleura coberta por material membranoso ou filamentoso, friavel, destacando-se com facilidade. Além deste material, encontram-se granulações amarelladas, proeminentes, bastante pequenas, numerosas. Os lobos adherem entre si. Pela palpação, a crepitação é abolida, sentindo-se nodulos de consistencia firme na espessura do orgão, o qual apresenta consistencia elastica. Ao córte, a superficie é de côr vermelha pardacenta clara, pouco humida, dando sahida, por compressão, a pequena quantidade de liquido espumoso sanguinolento. Na superficie do córte, encontram-se nodulos maiores do que grão de arroz, proeminentes e de côr amarella caseosa.

Pulmão direito augmentado de volume, pesando 450 grs., Apresenta a pleura espessada a custa de material fibrinoso, pouco abundante. Em certa porção existe aspecto hemorrhagico da pleura, sob a fórma de pontilhado. Ainda sob a pleura, notam-se granulações numerosas, proeminentes, amarelladas. Pela palpação, crepitação é diminuida, sentindo-se numerosos nodulos de tamanho variavel, na espessura de todos os lobos. Ao córte, a superficie é de côr rosea, pouco humida, sendo abundantes as areas de consolidação dos tecidos, em todos os lobos, os quaes têm coloração amarella-caseosa.

Baço mede 18 × 11 × 6 cms., pesando 420 grs. Capsula em geral lisa e brilhante, e em certa porção espessada. Apresenta nodulos amarellados, do tamanho de grão de arroz, em toda a superficie. Ao córte, a superficie é de côr vermelha escura, sendo reconhecivel, com facilidade, o tecido fibroso. Na superficie do córte, notam-se granulações do tamanho de cabeça de alfinete, de coloração amarellada, proeminentes, bem como alguns nodulos de 4 mms. de

diametro, com aspecto caseificado. A polpa não é diffluente, o orgão sendo rico em sangue.

Ganglios lymphaticos tracheo-bronchicos e do hilo dos pulmões e do hilo do figado são augmentados de volume, apresentando ao córte massa caseosa em sua espessura, ás vezes substituindo completamente a estructura do orgão.

Ganglios lymphaticos retro-peritoneaes augmentados de volume, fusionados e de aspecto ligeiramente caseificado.

Rim esquerdo mede 9 × 4 × 2 cms. e pesa 70 grs. e o direito 8 × 4 × 3 cms., pesando 70 grs. Capsula fibrosa espessada e adherente. Superficie de ambos os rins, têm aspecto diffusamente granuloso. Ao córte, nota-se adelgaçamente da substancia cortical. Mucosa dos calices, bacinetes e ureteres pallida e lisa.

Figado mede 23 × 14 × 8 cms. e pesa 1300 grs. Capsula em geral lisa e brilhante, apresentando areas de espessamento com membranas fibrosas, em certas porções da superficie antero superior. Atravez a capsula são vistas granulações do tamanho de cabeça de alfinete, ou pouco maiores, proeminentes. Ao córte, a superficie é de côr castanha, desenho lobular mal reconhecivel, não sendo encontrado aspecto de figado cardiaco. Na superficie do córte encontra-se tambem granulações do tamanho de cabeça de alfinete, proeminentes.

Vesicula biliar sem alterações dignas de nota.

Glandulas suprarenaes, estomago e pancreas, sem alterações dignas de nota.

Medulla ossea da diaphyse do femur é de côr amarellada com fócos de côr vermelha escura e de aspecto gelatinoso.

Intestino tem a mucosa pallida, livre de lesões ulcerativas. Só foi encontrado um exemplar de Trichocephalos».

Realizando o exame microscopico dos córtes, verificámos os seguintes aspectos histologicos, os quaes, em resumo, passamos a referir no diagnostico anatomico:

Anemia. Medulla ossea hyperplasica. Tuberculose miliar aguda dos pulmões, pleura, ganglios lymphaticos, baço, figado e peritoneo. Pleurite tuberculosa. Tuberculose caseosa dos ganglios lymphaticos. Nephrocirrhose arteriosclerotica. Hypertrophia do ventriculo esquerdo. Fibrose dos musculos papillares. Schistosomose do figado. Edema e hyperemia passiva dos pulmões. Fibrose da capsula das glandulas suprarenaes. Pancreatite chronica intersticial leve. Edema subcutaneo.

Nos orgãos em que o systema reticulo-endothelial é muito desenvolvido, como no baço, figado, ganglios lymphaticos e medulla ossea, além das alterações já mencionadas, observa-se accentuada actividade hemocatheretica por parte dos elementos daquelle systema, a qual descreveremos separadamente em cada um daquelles orgãos.

Baço—Os seios venosos apresentam-se dilatados, mostrando-se as cellulas do revestimento proeminentes. Taes elementos englobam grande numero de hematias, as quaes pódem ser reconhecidas de modo nitido, embora seja variavel o seu aspecto no interior do macrophago, de accôrdo com respectivo estado de desintegração. No interior dos macrophagos, encontra-se, via de regra, grande numero de hematias, chegando ás vezes a dar a impressão de capillares sanguineos fortemente congestionados (cellulas globuliferas). Outras vezes, o numero de globulos vermelhos é menor, encontrando-se em alguns, uma, duas ou tres hematias. A coloração propria da hematia, observada em córtes corados pela hematoxylina-eosina, é mais ou menos variavel, provavelmente de accôrdo com o tempo de permanencia no interior do macrophago, de modo que em alguns elementos, as hematias são gradativamente descoradas chegando mesmo a apresentar ás vezes, apenas um ligeiro esboço, denunciando o contorno do globulo (sombras). Esse aspecto que descrevemos é visto em qualquer porção dos córtes, sempre de modo intenso e diffuso. Em elementos phagocytarios, encontra-se tambem presença de pigmento pardacento granuloso, com a reacção histochimica do ferro positiva. Os macrophagos encerrando pigmento (cellulas pigmentiferas), são encontrados em maior numero no estroma conjunctivo, embora existam tambem, ao nivel do revestimento cellular do seio venoso. Mesmo no interior de vasos mais calibrosos, como os ramos da veia esplenica, existem de mistura aos elementos do sangue, macrophagos encerrando hematias em numero variavel. Nota-se transformação myeloide deste orgão, com presença de numerosos normoblastos.

Figado—Nota-se tambem accentuada actividade erythrocatheretica por parte dos elementos phagocytarios, proprios do orgão, apresentando-se as cellulas endotheliaes dos sinusoides e as cellulas de Kupffer cheias de hematias, com o mesmo aspecto encontrado nos macrophagos do baço. As mesmas cellulas phagocytarias do figado, contém tambem, em pequena quantidade, pigmento pardacento granuloso, dando positiva a reacção do ferro, pelo sulfeto de ammonio. Em alguns córtes da veia porta, na luz do vaso, existem macrophagos contendo hematias em numero variavel, em mistura com outros elementos do sangue. As cellulas hepaticas são muito ricas em pigmento granuloso amarellado, o qual se apresenta com as caracteristicas histochimica da hemofuchsina, quando se faz a reacção, proposta por Mallory, para identificar o referido pigmento.

Ganglios lymphaticos—Embora extensamente compromettidos pelo processo de tuberculose, nota-se em qualquer porção em que seja reconhecida a estructura de ganglio, grande numero de macrophagos nos seios corticaes, em processo muito activo de erythrocatherese. Taes elementos encerram sempre grande numero de globulos vermelhos.

Medulla ossea—Da mesma maneira que nos demais orgãos citados, existe tambem o mesmo processo de erythrocatherese, apenas em grau menos intenso.

O seu aspecto macroscopico (medulla da diaphyse do femur) conforme está accentuado no protocollo da autopsia, caracteriza-se pela existencia de zonas de coloração branca acinzentada, entremeadas por areas de coloração vermelha intensa. Nos córtes histologicos, observa-se tambem diversidade de estructura, a qual passamos a descrever.

Emquanto que em certas porções se observa, entre numerosas cellulas gordurosas, um parenchyma abundante e rico em cellulas (contendo em algumas areas numerosos ninhos de normoblastos e em outras uma ausencia quasi completa dessas cellulas, porém ainda com presença de numesos elementos da serie branca) em outras porções, tambem ao lado de numerosas cellulas gordurosas, observa-se egualmente um parenchyma abundante, no qual, entretanto, se verifica uma ausencia quasi completa das cellulas nobres.

Assim, pelos exames macro e microscopico trata-se de uma medulla com aspectos variados, parecendo denotar a transformação por que passa esse orgão do estado de hyperplasia normoblastica, para o estado de medulla gordurosa, normal nessa região ossea.

Realizando o exame microscopico em córtes de outros orgãos (rins, pancreas, suprarenaes, intestino) com o fim de verificar a extensão do processo de hemocatherese, observamos que naquelles orgãos eram inexistentes os aspectos histologicos caracteristicos. Nos córtes de pulmão, nota-se grande numero de cellulas globuliferas e pigmentiferas na luz alveolar. Não interpretamos tal facto como dependente do processo geral de hemocatherese por ser esse aspecto habitual á hyperemia passiva do pulmão, presente neste caso.

Da verificação histologica do caso, em virtude de termos encontrado uma intensa hemocatherese por parte das cellulas do S. R. E., nos seios venosos do baço, nos sinusoides hepaticos, nas cellulas de Kupffer, no reticulo da medulla ossea, nos seios corticaes dos ganglios lymphaticos e em ramos vasculares das veias porta e esplenica, podemos concluir, de accôrdo com a classificação proposta por Pozzan, que se trata, no caso estudado, de uma reacção hemocatheretica de caracter geral (grupo a).

SUMMARIO E CONCLUSÕES:

Em um caso de anemia hypochromica e microcytica, foram verificados aspectos que julgamos importantes, pois fornecem contribuição ao esclarecimento de detalhes relativos ao processo da regeneração hematica.

Tivemos opportunidade para tal verificação, em um caso de accentuada anemia tuberculosa, já no periodo de franca regeneração, em individuo que viera a fallecer no 11º dia de tratamento anti-anemico (1 gr. diaria de sulfato ferroso ammoniacal, por via oral).

O facto de maior importancia por nós observado, foi o de uma intensa hemocatherese por parte dos elementos do systema reticulo-endothelial, observada não só no baço mas tambem no figado, ganglios lymphaticos, medulla ossea e ao nivel do endothelio vascular de ramos das veias porta e esplenica.

A medulla ossea da diaphyse do femur mostrava aspecto peculiar, apresentando uma coloração branca acinzentada com pequenas zonas de coloração rubra intensa. O exame microscopico caracterisava-se por dois aspectos bastante differentes: um em que predominavam as cellulas gordurosas e outro em que era observado um parenchyma abundante, com numerosas cellulas de serie branca e ninhos normoblasticos.

A intensa hemocatherese verificada no mesmo caso, nós a interpretamos como mais uma contribuição á existencia de uma relação entre a destruição e a néo-formação hematica, já constatada em diversas anemias por outros autores e por um de nós na anemia ancylostomotica.

A administração de ferro neste caso de anemia hypochromica e microcytica, produziu uma intensa destruição dos globulos vermelhos, concomitantemente a uma regeneração hematica, pela evolução em massa dos normoblastos existentes na medulla ossea. Acreditamos que assim seja, porque, pelo exame microscopico, surprehendemos em sua phase intermediaria o processo de transformação da medulla ossea hyperplasica á medulla ossea gordurosa normal na região observada (diaphyse do femur). A importancia da destruição hematica no processo de regeneração fica bem patente, por ser este um dos phenomenos primarios, observado como foi, nos primeiros dias do processo regenerativo.

Resumindo, a administração de ferro em um caso de anemia hypochromica, microcytica, provocou uma intensa destruição de hematias, traduzida histologicamente pela intensidade do processo de hemocatherese por parte do systema reticulo-endothelial e tambem uma intensa regeneração hematica, traduzido pela melhora clinica do sangue do paciente e principalmente pela evolução dos normoblastos existentes na medulla ossea para o estado de hematias jovens.

EXPLICAÇÃO DAS ESTAMPAS 12—17

ESTAMPA 12

Fig. 1—*Córte de baço.* Macrophagos contendo pigmento (hemosiderina).

Fig. 2—*Córte de baço.* Cellula globulifera e cellula pigmentifera no seio venoso.

ESTAMPA 13

Fig. 3—*Córte de baço* apresentando cellulas globuliferas.

Fig. 4—*Córte de baço.* Transformação myeloide. Os normoblastos são facilmente reconheciveis pelo seu nucleo denso.

ESTAMPA 14

Fig. 5—*Córte de baço,* apresentando normoblasto com contornos nuclear e plasmatico nitidos.

Fig. 6—*Córte de ganglio lymphatico.* Presença de cellulas globuliferas no seio cortical.

ESTAMPA 15

Fig. 7—*Córte de ganglio lymphatico* mostrando numerosos macrophagos no seio cortical, alguns encerrando globulos vermelhos.

Fig. 8—*Córte de ganglio lymphaticos.* Macrophago no seio cortical, contendo restos nucleares de globulos brancos.

Fig. 9—*Córte de ganglio lymphatico.* Cellulas globuliferas e pigmentiferas no seio cortical.

Fig. 10—*Córte de ganglio lymphatico.* Cellula globulifera no seio cortical, encerrando numerosas hematias, dando impressão de capillar congestionado.

ESTAMPA 16

Fig. 11—*Córte de figado.* Cellula globulifera no sinusoide hepatico.

Fig. 12—*Córte de medulla ossea.* Zona pobre em cellulas.

ESTAMPA 17

Fig. 13—*Medulla ossea.* Zona com predominancia de cellulas da serie branca.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

In a case of hypochromic and microcytic anaemia we verified some aspects which we deem important, for they are conducive to the elucidation of details concerning the process of haematic regeneration.

The opportunity for such verification was afforded by a case of pronounced tuberculous anaemia, already at a period of frank regeneration, in an individual who had died on the 11-th day of his antianemic treatment (daily oral dose of 1 gr. of ammoniacal ferrous sulphate).

The fact we observed of major importance was that of an intense haemocatheresis on the part of elements of the reticulo-endothelial system, verified not merely in the spleen, but also in the liver, lymphatic ganglia, bone marrow and at the level of vascular epithelium of the branches of the portal and splenic veins.

Marrow from femur diaphysis displayed a peculiar appearance, presenting a grayish white coloration along with little zones of an intense red colour. Microscopical examination was characterized by two fairly different aspects: in the one, fatty cells predominated, and in the other, there was observed abundant parenchyma comprising numerous cells of the white series and normoblastic nests.

With regard to the intense haemocatheresis verified in the same case, we interpreted it as a further contribution towards the existence of a relationship between destruction of blood and hematic neoformation, already verified in several anaemiae by other authors, and by one of us in anchylostomotic anaemia.

Iron administration in this hypochromic and microcytic anaemia produced intense destruction of red blood cells along with haematic regeneration through a bulky evolution of the normoblasts existing in bone marrow. We believe it be so, because, during microscopical examination, we hit upon the intermediary stage of the transformation process of hyperplastic marrow into normal fatty marrow, in the region observed (femur diaphysis). The importance of haematic destruction during the regenerative process is fairly clear on account of its being one of the primordial phenomena observed during the first of the process of regeneration.

In short, iron administration in a case of hypochromic and microcytic anaemia induced an intense destruction of red blood cells to occur, histologically expressed by the intensity of the haemocatheresis process on the part of the reticuloendothelial system and also by an intense haematic regeneration, along with the improvement of patient's blood and, mainly, with the evolution of the normoblasts existing in bone marrow towards the stage of young red blood cells.

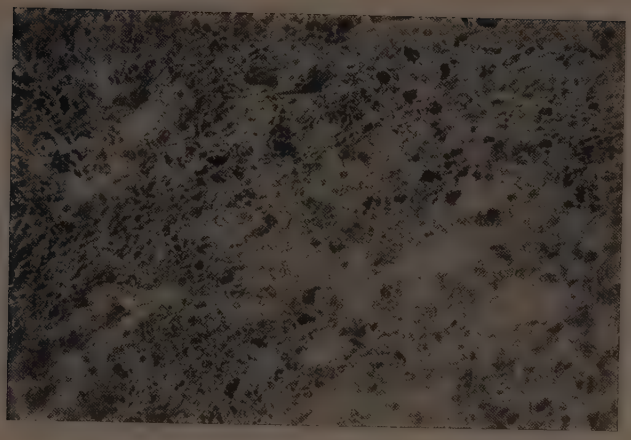


Fig. 1

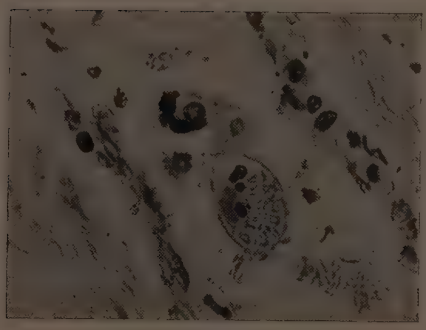


Fig. 2 Photomicro de W. O. CRUZ

A. Penna de Azevedo e W. O. Cruz: Accentuada hemocatherese após administração de ferro em um caso de anemia hypochromica. Aspectos verificados na medulla ossea em pleno período de regeneração hematica.

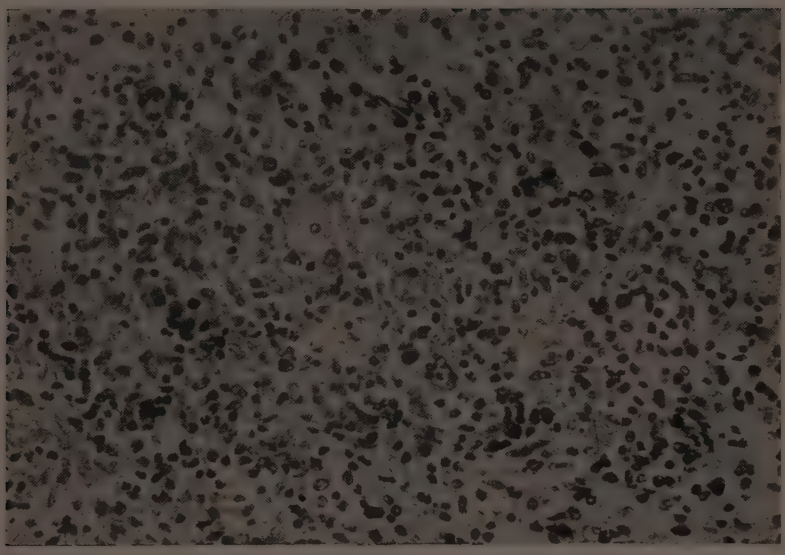


Fig. 3

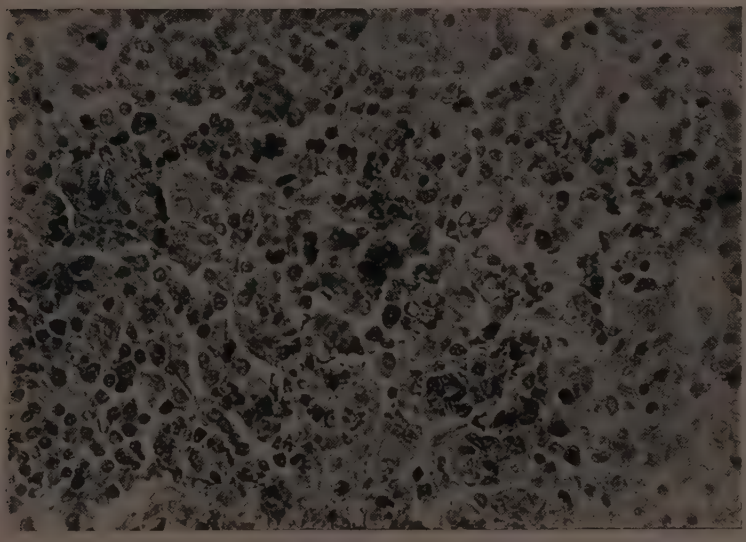


Fig. 4 Photomicro de W. O. CRUZ

A. Penna de Azevedo e W. O. Cruz : Accentuada hemocatherese após administração de ferro em um caso de anemia hypochromica. Aspectos verificados na medulla ossea em pleno periodo de regeneração hematica

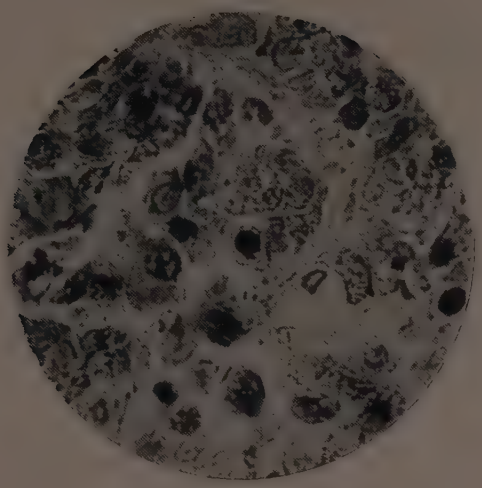


Fig. 5

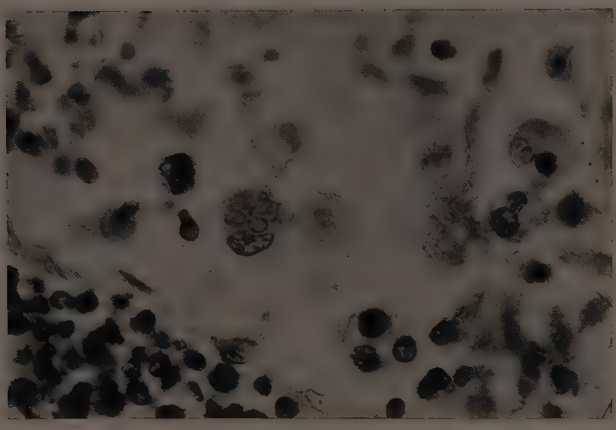


Fig. 6 Photomicro de W. O. CRUZ

A. Penna de Azevedo e W. O. Cruz : Accentuada hemocatherese após administração de ferro em um caso de anemia hypochromica. Aspectos verificados na medulla ossea em pleno periodo de regeneração hematica.

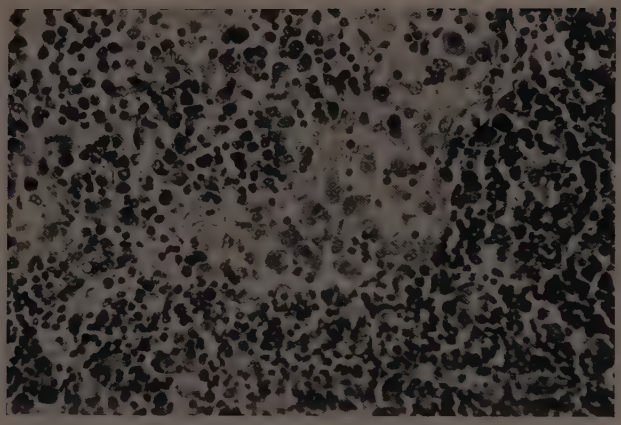


Fig. 7

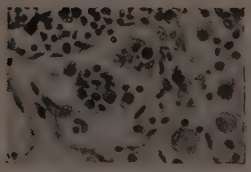


Fig. 8

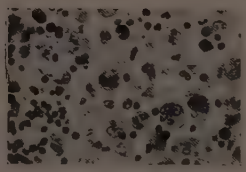


Fig. 9

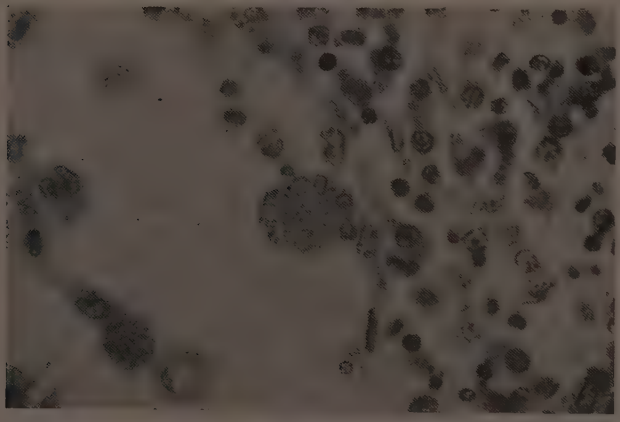


Fig. 10 Photomicro de W. O. CRUZ

A. Penna de Azevedo e W. O. Cruz : Accentuada hemocatherese após administração de ferro em um caso de anemia hypochromica. Aspectos verificados na medulla ossea em pleno periodo de regeneração hematica.

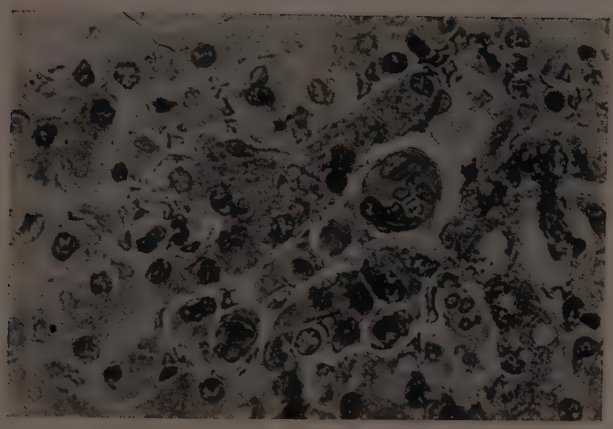


Fig. 11

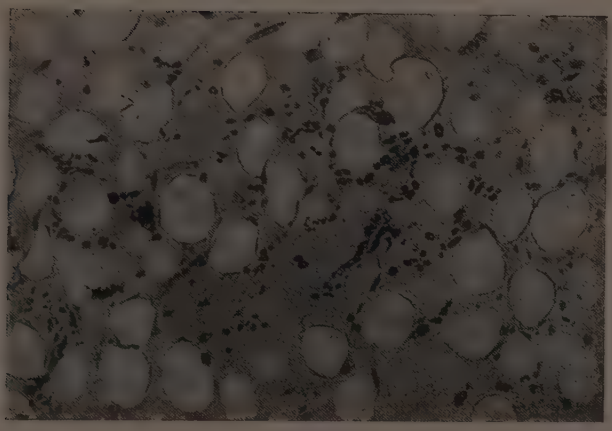


Fig. 12 Photomicro de W. O. CRUZ

A. Penna de Azevedo e W. O. Cruz: Accentuada hemocatherese após administração de ferro em um caso de anemia hypochromica. Aspectos verificados na medulla ossea em pleno periodo de regeneração hematica.

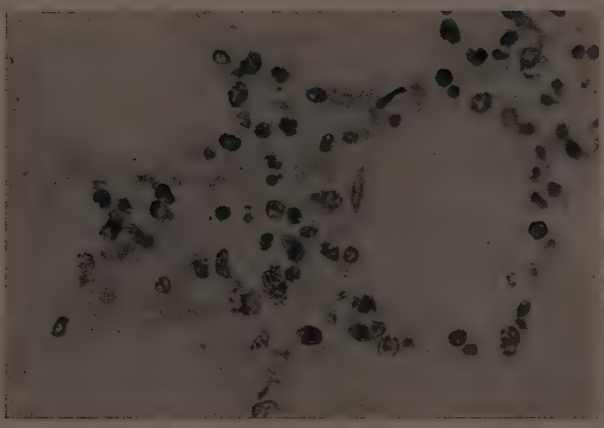


Fig. 13 Photomicro de W O. CRUZ

A. Penna de Azevedo e W. O. Cruz : Accentuada hemocatherese após administração de ferro em um caso de anemia hypochromica. Aspectos verificados na medulla ossea em pleno periodo de regeneração hematica.

EXPLANATION OF PLATES 12—17

PLATE 12

Fig. 1—*Spleen section.* Pigment (haemosiderin) containing macrophagi.

Fig. 2—*Spleen section.* Globuliferous cell and pigmentiferous cell in the veinous sinus.

PLATE 13

Fig. 3—*Spleen section* showing globuliferous cells.

Fig. 4—*Spleen section.* Myeloid transformation. Normoblasts easily recognizable owing to dense nucleus.

PLATE 14

Fig. 5—*Spleen section,* showing a normoblast with sharply outlined nucleus and plasma.

Fig. 6—*Section of lymphatic ganglion.* Presence of globuliferous cells in the cortical sinus.

PLATE 15

Fig. 7—*Section of lymphatic ganglion* showing numerous macrophagi in the cortical sinus, some of them comprising red blood cells.

Fig. 8—*Section of lymphatic ganglion.* Macrophagus in the cortical sinus, containing nuclear remainders of white blood cells.

Fig. 9—*Section of lymphatic ganglion.* Globuliferous and pigmentiferous cells in the cortical sinus.

Fig. 10—*Globuliferous cell in the cortical sinus,* comprising numerous red blood cells, giving the impression of a congested capillary.

PLATE 16

Fig. 11—*Liver section.* Globuliferous cell in the hepatic sinusoid.

Fig. 12—*Section of bone marrow.* Zone poor in cells.

PLATE 17

Fig. 13—*Bone marrow.* Zone with predominance of cells of the white series.

Pathogenia da anemia na Ancylostomose (*)

II — Causas determinantes dos phenomenos regenerativos e degenerativos nessa anemia e contribuições para elucidar o seu mechanismo intimo.

por

W. O. CRUZ

(Com 30 graphicos no texto)

Todos aquelles que tiveram a opportunidade de tratar alguns casos de ancylostomose, são unanimes em consideral-a de facil curabilidade. E, para isso affirmar, baseiam-se na rapida transformação do doente pelos processos therapeuticos geralmente empregados, que o tornam quasi sempre *clinicamente* curado.

Depois das pesquizas de Griesinger e Wücherer, que levaram estes autores a imputar ao helmintho descoberto por Dubini (1), a causa directa e exclusiva da doença, procurou-se indagar se a cura da anemia, significava cura da doença, ou se além dos symptomas provenientes desta anemia, outros havia que persistissem após a completa regeneração sanguinea.

A mais acceita das duas interpretações pathogenicas principaes (theoria toxica), nos indica que além de uma acção anemiante, póde ter o ancylostomo, por intermedio das toxinas por elle secretadas, uma acção directa sobre os orgãos, emquanto que a outra doutrina, que dá maior valor á acção espoliativa deste verme, indica que as continuadas hemorrhagias intestinaes por elle provocadas, produzem uma discrasia sanguinea, sendo della decorrentes todos os principaes symptomas da doença.

Deprehende-se destas doutrinas que as graves perturbações vitaes dos tecidos, provocadas pelo helmintho parasita, quer por uma acção toxica directa, quer como consequencia de uma acção anemiante, só pódem desapparecer com a remoção do agente etiologico.

A correcta verificação destes factos não póde ser obtida pela simples analyse do methodo therapeutico até agora usado, porque são sempre numerosos os agentes medicamentosos empregados. Assim, além dos vermifugos (Essencia de chenopodio, tetrachloreto de carbono, naphtol beta, thy-

(*) Recebido para publicação a 22 de Setembro de 1934.

mol, extrato de féto macho, etc.), temos a notar o emprego das transfusões sanguineas, dos tonicos cardiacos, do repouso, dos saes de ferro e de arsenico, a super-alimentação ou a simples mudança brusca de regimen e das condições de hygiene, ou mais recentemente, a administração da dieta hepatica ou dos extratos de figado.

E' noção corrente ser a eliminação do helmintho o unico facto de real importancia no processo curativo, e considerar todos os outros medicamentos como secundarios e excitantes geraes. Como a cura clinica do doente (em alguns casos verdadeiramente espantosa) era um facto que ninguem punha em duvida, a observação minuciosa e parcellada da acção dos medicamentos nunca foi verificada com a necessaria precisão.

Na pathogenia da anemia, questão de que especialmente nos occupamos, é de basica importancia saber precisamente o mechanismo dos processos regenerativo e degenerativo do sangue, e a exacta determinação das causas que os produzem. Por isso, e pelo pequeno numero e a falta de detalhes dos trabalhos deste assumpto, procuramos pesquizal-o cuidadosamente, e os resultados que conseguimos são os descriptos no presente trabalho.

METHODOS

As perturbações fundamentaes da ancylostomose se processam nos elementos da serie vermelha e, por isso, a parte principal do estudo hematologico deve consistir na observação das hematias e das cellulas medullares que as formam.

Nós verificamos systematicamente nos doentes as alterações das hematias, pela contagem destas cellulas, pela determinação da hemoglobina, pela relação entre ellas e o plasma (hematocrito) e pelos caracteres morphologicos revelados nos esfregaços. Relataremos a seguir, com detalhes, a norma fixa que usamos nestas determinações.

Para contagem das hematias usamos pipetas conta-globulos de Leitz e camara de Neubauer. Empregamos em todo transcorrer dos estudos tres ou quatro pipetas, procurando conservar por longo tempo uma mesma pipeta, e sempre escolhendo para substituil-a em caso de accidente, uma outra já com ella anteriormente standardisada. Diluimos o sangue em agua physiologica com 1 % de formol. Na maioria das vezes, depois da tomada do sangue, repetimos a contagem na camara de Neubauer duas ou tres vezes, e se o resultado apresentava-se com valores excepcionaes, faziamos duas ou tres tomada do sangue com a mesma pipeta, determinando a contagem em cada pipetagem, quatro a seis vezes. Deste modo, todos os valores criticos, não só do numero de globulos como tambem na determinação

da hemoglobina e do hematocrito, foram seguramente verificados. Queremos notar tambem, que a média por nós tomada era tirada dos valores mais proximos entre si. Assim, por exemplo, se o resultado de seis contagens fossem: 2,50 — 3,10, 3,15 — 3,25 — 3,05 — 3,18, retiriariamos a média das cinco ultimas determinações, abandonando a primeira, na qual com toda a probabilidade, uma causa de erro maior que a admissivel, certamente haveria intervindo.

A determinação da hemoglobina foi feita com o apparelho de Sahli, e o resultado expresso em porcentagem, considerando como normal 100 % (e não 80 % Sahli). Alguns erros de grande importancia são geralmente commettidos com este methodo, sendo *indispensavel* para evital-os as recommendações que daremos a seguir. O acido chloridrico empregado para a transformação da hemoglobina em chlorydrato de hematina, deve ser rigorosamente deci-normal. Nos apparelhos que têm o tubo com duas escalas, a partes inferior destas escalas (escala % e a escala Sahli) estão em alturas differentes, devendo-se mesmo no caso da leitura na escala de normal (100 %), collocar o acido chlorhydrico no traço da escala Sahli (traço este que está collocado um pouco acima do outro). Em todos os tratados de hematologia, e mesmo no tratado de Sahli, recommenda-se esperar um minuto, antes de collocar a agua distillada para diluir a solução de chlorhydrato de hematina, até a côr do prisma padrão. Esta technica, póde dar em certos casos, erros fortemente grosseiros (10 ou mesmo 15 % a menos), como demonstraram os estudos de Newcomer (2). Verificou este autor, que o desenvolvimento quasi completo da côr (98 %), só se dá após 20 minutos de collocada a hemoglobina em contacto com o acido chlorhydrico. Tomamos tambem a precaução quanto ao uso de uma só pipeta para um grande numero de determinações, e conseguimos conservar o mesmo apparelho em todas ellas.

Um methodo que após os estudos de Wintrobe, Osgood, Haden, etc. (3, 4, 5), tornou-se indispensavel nas pesquizas scientificas ou mesmo clinicas em hematologia, é aquelle que revela a relação entre os globulos e o plasma. Dominam-se hematocritos os apparelhos que se applicam nestas determinações. A technica mais aconselhada pelos autores, consiste em retirar da veia uma determinada quantidade de sangue (5 a 10 c. c.), tornado incoagulavel, e centrifugal-o até a completa sedimentação das hematias. Como nós necessitavamos de numerosas determinações em um mesmo doente, e em certos casos, determinações diarias, não poderiamos usar este methodo, que traz com elle quando applicado frequentemente uma causa perturbadora para o doente, tal a quantidade de sangue subtrahida. Escolhemos, então, o micro-hematocrito de Van Allen (6), com o qual póde-se trabalhar com uma quantidade minima de sangue, retirado por simples

Quadro 1

	Hematias mmc.			Hb. o/o			Hb. grs. 100 cc.			Hemat. o/o			INDICES									Reticulo-cytos o/o			Resistencia globular		
													Vol. — uc.			Hb. — yy.			Sat. o/o								
	Mx.	Mn.	Md.	Mx.	Mn.	Md.	Mx.	Mn.	Md.	Mx.	Mn.	Md.	Mx.	Mn.	Md.	Mx.	Mn.	Md.	Mx.	Mn.	Md.	Mx.	Mn.	Md.	Mx.	Mn.	Md.
Homem	5,70	4,70	5,00	105	90	93	14,5	12,4	12,8	45	40	43	90	80	84	27	25	26	33	30	31	1,5	0,5	1	44	24	36
Mulher	5,20	4,20	4,50	90	80	83	12,4	11,0	11,5	43	35	39	90	80	84	27	25	26	33	30	31	1,5	0,5	1	44	24	36

picada digital. Os autores assignalam numerosas causas de erro para este methodo, porém verificamos, que apezar de apparecerem em algumas determinações resultados absurdos, na grande maioria dos casos elles são perfeitamente correctos, sendo que pela facilidade de manejo, torna exequivel multiplas determinações, cuja média informa com precisão perfeitamente razoavel, o verdadeiro valor da relação plasma-globulos. Os detalhes deste methodo encontram-se descriptos no trabalho original de Van-Allen. Nós aqui chamaremos attenção sómente para a importancia da concentração do oxalato de sodio (1, 3 %), e para a curta conservação desta solução, que tem que ser renovada cada uma ou duas semanas.

Para a obtenção de resultados em tudo comparaveis, fizemos sempre todas estas determinações a mesma hora do dia (13 a 15 horas), isto é, duas a quatro horas após o almoço dos doentes.

Determinamos tambem nos individuos normaes o numero de globulos, a porcentagem de hemoglobina e do hematocrito, com os mesmos apparelhos, mesmo methodo, e tanto quanto possivel a mesma hora de tomada do sangue. Os resultados estão expressos no quadro nº 1 da pag. 266.

Um outro dado importante para a interpretação dos resultados, é a determinação approximada do limite de erro dos methodos empregados. Apezar de não termos executado pesquizas especiaes para esta verificação, acreditamos poder dar as seguintes oscillações para os valores encontrados:

Contagem de hematias — 2 % (em 5 M. temos um erro de 0,1 M.).
Determinação de hemoglobina — 2 % ou 0,276 gr.
Determinação do hematocrito — 2 %.
Determinação da porcentagem de reticulocytos — 3 %.
Determinação dos indices de:

Volume — 5 uc.
Hemoglobina — 1 yy.
Saturação — 2 %.

Com estes tres dados (globulos, hemoglobina e hematocrito), podemos calcular tres indices importantes: Indice de volume, de hemoglobina e de saturação. Elles representam, respectivamente, o volume medio da hematia, a quantidade media de hemoglobina contida em uma hematia e a concentração de hemoglobina em relação aos outros constituintes da hematia. Por divisões simples obtem-se os valores destes indices.

$$\text{Ind. volume} = \frac{\text{Hematocrito} \times 10}{\text{N. de globulos}} \text{ — resultado em micra cubicas.}$$

$$\text{Ind. hemoglobina} = \frac{\text{Hb. em grammas} \times 10}{\text{N. de globulos}} \text{ — resultado em micromicrogrammas.}$$

$$\text{Ind. saturação} = \frac{\text{Hb. em grammas} \times 100}{\text{Hematocrito}} \text{ — resultado em \%.}$$

Hematocrito (em c.c. por 1000 c.c. de sangue), n°. de globulos (em milhões por mmc.) e Hb. grs. (em 100 c.c. de sangue).

Assim, um sangue com 3.250.000 glob. mmc., 39 % Hb ou seja 5,3 grs. (100 % equivale a 13,8 grs. de Hb. em 100 c.c. de sangue), 18 % de hematocrito, tem como indices:

Ind. volume $= \frac{18 \times 10}{3,25} = 56$ uc.

Ind. Hb. $= \frac{5,3 \times 10}{3,25} = 13,4$ yy.

Ind. Sat. $= \frac{5,3 \times 100}{18} = 22\,\%$.

Maiores detalhes, applicações clinicas destes indices, etc., aconselhamos os trabalhos de Wintrobe (3), e de Osgood e collaboradores (4).

Estes indices têm tambem um grande valor pratico, no controle dos resultados. Assim Wintrobe (7) verificou que o indice de saturação não ultrapassa 34 %, não só em todos mammiferos normaes, como tambem em qualquer quadro sanguineo pathologico, e quanto ao valor minimo deste indice, elle oscilla em torno de 22 % (anemias hipochromicas). Os valores maximos dos indices de volume e hemoglobina, no homem, encontram-se na anemia perniciosa (160 uc., e 52 yy), emquanto que, os valores mais baixos encontram-se nas anemias hipochromicas (50 uc. e 11 yy). Indices que ultrapassam estes valores extremos, ou que não estejam de accôrdo com o typo da anemia observado, devem ser provenientes de erro nas determinações, ou então, para serem devidamente comprovados, se impõe tres ou mais determinações.

As verificações morphologicas foram feitas sempre em esfregaços, corados com a technica classica de May-Grünwald-Giemsa. Usamos tambem, para contagem de reticulocytos a coloração vital pelo azul cresil brilhante. Uma gotta de solução alcoolica a 1 % desta substancia é evaporada em uma lamina; sobre a fina poeira que permanece, colloca-se uma gotta de sangue; cobre-se com uma laminula, deixando-se 5 a 10 minutos em contacto, depois do que faz-se o esfregaço, corando-se a seguir pelo May-Grünwald. Para detalhes de technica, vêr os trabalhos de Arrigoni (8), Krumbhaar (9), Fiessinger & Laur. (10), Seyfarth (11).

A determinação do acido urico na urina dos pacientes foi feita com a technica aconselhada por Ruhmann.

A contagem dos ovos nas fezes foi feita segundo as indicações de Stoll (12). A verificação da eliminação dos helminthos em alguns casos, não sendo executada directamente por nós, teve falhas ás vezes bastante sensiveis, o que nos leva a tomar em consideração sómente os resultados

apresentados. O exame de fezes para a pesquiza de ovos, tem o seu resultado dado por cruzes. Tres cruzes significam uma grande quantidade de ovos por campo, duas cruzes facilidade de se encontrar estes ovos, emquanto que, uma cruz indica difficuldade em achal-os. O exame de fezes por concentração foi feito, segundo a technica de Fulleborn. A pesquiza de sangue nas fezes foi executado com o methodo de Weber.

O que temos em mira ao descrevermos detalhadamente alguns methodos empregados neste trabalho, é facilitar os estudiosos em hematologia em nosso meio, e assim procurar diffundir esses modernos processos de investigação. A seguir, a extensa descripção do methodo empregado na determinação da resistencia globular, tem sua justificativa no facto de ser um methodo pouco empregado e insufficientemente descripto, na maneira pela qual o executamos.

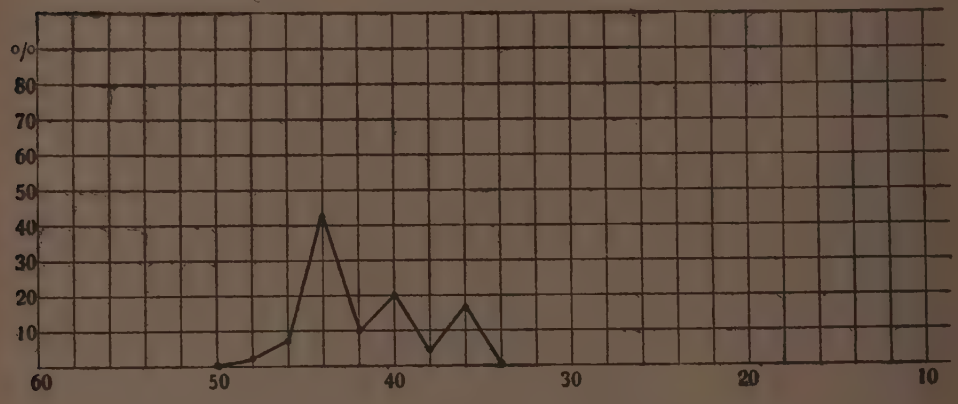
As diversas technicas applicadas na determinação da resistencia das hematias á soluções hipotonicas de chloreto de sodio, consistem em collocar diversas amostras de sangue, em soluções progressivamente menos concentradas, observando-se depois o gráo de hemolyse nellas provocadas. Depois dos trabalhos de Hamburger (13), Brinkman e Van Dam (14) Simmel (15 e 16), este methodo, aperfeiçoado por este ultimo autor, teve grande applicação no estudo de diversas anemias, e principalmente muito usado para contribuir ao diagnostico da ictericia hemolytica.

Uma observação deverá ser feita em relação a todos os processos classicos até hoje empregados. Por exemplo, no tubo que contém uma solução a 3,8 °/°° de chloreto de sodio digamos que se observou uma hemolyse de 20 %, emquanto que, no tubo seguinte (3,6 °/°°), a hemolyse foi de 40 %. Destes 40 %, 20 % das hematias já se hemolisam em 3,8 °/°°, portanto, houve mais 20 % de hematias que se hemolisaram na solução de 3,6 °/°°. Ha um facto importante a ser considerado aqui. O producto de hemolyse deste grupo de hematias que se hemolysam em 3,8 °/°°, tem qualquer influencia sobre a hemolyse do grupo que se hemolysa a 3,6 °/°° ? Isto é, se retirarmos o producto da hemolyse do 3,8 °/°° e collocarmos a solução 3,6 °/°° haverá ou não a mesma hemolyse que a observada anteriormente (20 % a mais) ? No caso de haver menos hemolyse, fica patente que as substancias resultantes da hemolyse em 3,8 °/°°, têm uma influencia acceleradora no processo hemolytico, uma maior hemolyse indicará uma influencia frenadora, emquanto que, uma hemolyse igual á observada de inicio (collocando a amostra de sangue directamente no 3,6 °/°°), indicará que as hematias hemolisadas no 3,8 °/°° não têm influencia naquellas hemolisadas na solução decrescente seguinte (3,6 °/°°).

Pesquizamos este facto e verificamos, que de maneira geral, o producto da hemolyse accelera de muito o processo hemolytico. Portanto, este

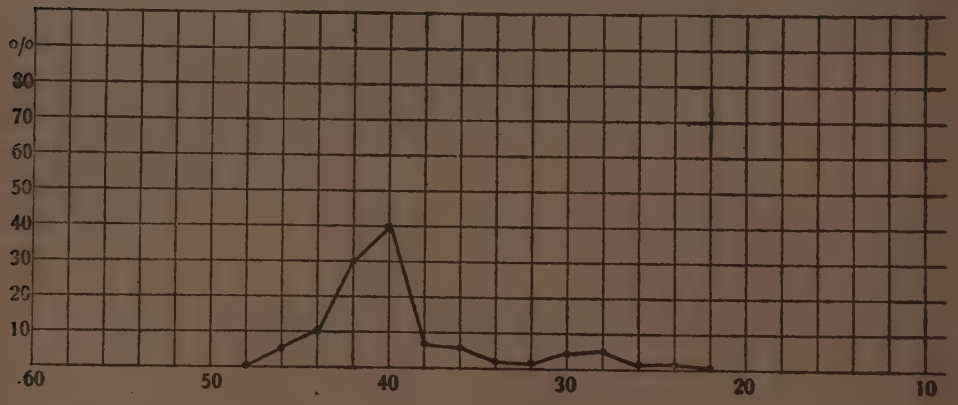
processo não verifica de modo puro o comportamento das hematias á differentes soluções hypotonicas, mas sim, o comportamento dellas em um meio no qual além de uma concentração menor, tambem existem substancias que acceleram o processo hemolytico. Assim, um sangue que pelo processo classico, dá uma resitencia maxima em 2,2 °/°°, no processo que descreveremos a seguir dará de 1,2 °/°°.

Um exemplo, melhor demonstrará a differença entre os dois methodos, e os resultados desiguaes por elles apresentados. Na resistencia classica, verificando-se qual a hemolyse em cada tubo, obtivemos em um caso a seguinte curva:



Graphico 1

Emquanto que, com o processo adoptado no presente trabalho a curva apresentou-se com o seguinte aspecto:



Graphico 2

Verifica-se que a resistencia minima pouco oscillou (4,8 e 4,6 °/°°), emquanto que, a maxima oscillou de 3,6 °/°° a 2,4 °/°° e a media de 4,4 °/°° a 4 °/°°.

Como já dissemos acima, a differença destes resultados mostra que com o methodo classico ha uma acceleração da hemolyse, isto é, a substancia hemolysada tem uma acção hemolisante, que vem se juntar á acção hemolysante da solução hypotonica. Portanto, a verdadeira resistencia á soluções salinas hypotonicas, só poderá ser verificada com o methodo aqui descripto. Apezar dessa consideração theorica que tem contra si, o facto de serem os resultados do presente methodo, não comparaveis aos resultados já encontrados na litteratura, tem o methodo que descrevemos, a favor de sua acceitação, dar resultados mais geraes e mais conclusivos que os methodos até agora preconisados.

Esta modificação do methodo para determinação da resistencia globular, que foi a nós informada pelo Dr. A. Lobo, e por elle succintamente descripta (102), nos deu na ancylostomose resultados interessantes, como póde-se ver na interpretação do presente trabalho, e nos encorajou a proseguir em outras determinações, cujo resumo daremos em uma futura nota.

Descripção do methodo:

Retira-se o sangue, da veia, com seringa contendo citrato de sodio isotonico (3,8 %), na proporção de 20 do citrato, para 100 do sangue a examinar. A quantidade optima de sangue, varia conforme a taxa dada pelo hematocrito. Assim em um individuo normal (Hemat.=40 %) são necessarios 3 c.c., emquanto que, em doente muito anemiado (Hemat.=10 %) serão necessarios 12 c.c. Lava-se este material assim recolhido, tres vezes com agua physiologica.

1a. operação.—Procurar a resistencia minima — Colloca-se em seis tubos soluções de chloreto de sodio, decrescentes de 0,2 °/°°, iniciando-se na solução 5,0 °/°° e terminando em 4,0 °/°°. (na maioria dos casos a resistencia minima está comprehendida entre estes limites). No caso de não se encontrar o primeiro tubo hemolysado (resistencia minima), faz-se mais alguns tubos de maior ou menor concentração, conforme se verificar uma hemolyse ou uma ausencia de hemolyse em todos elles. Nós collocamos em cada tubo 2 c.c. de solução hypotonica e 0,05 c.c. do centrifugado das hematias lavadas. Deixa-se 1 a 5 minutos em contacto e depois centrifuga-se até a completa deposição das hematias (5 minutos).

2a. operação.—Toma-se a seguir o primeiro tubo onde se deu hemolyse (resistencia minima), retirando-se o liquido sobrenadante, e collocando uma solução chloro-sodica 0,2 °/°° menos concentrada. Agita-se até emulsionar completamente as hematias depositadas pela centrifugação. Esta operação vae sendo repetida com soluções cada vez mais hipotonicas até o completo desapparecimento das hematias (Resistencia maxima).

3a. operação.—Os diversos liquidos hemolisados, que foram sendo retirados e collocados em tubos rotulados com a concentração da solução

chlorosodica, vão ser comparados com tubos padrões para a determinação do grau da hemolyse.

Para a obtenção das soluções padrões, faz-se uma escala colorimetrica com o proprio sangue do doente. Uma solução mãe de hemoglobina é obtida collocando em 6 c.c. de agua distillada, 0,15 c.c. de hematias lavadas. Em dez tubos colloca-se de 0,1 c.c. a 0,9 c.c. de agua distillada e respectivamente 0,9 c.c. a 0, 1 c.c. da solução mãe. O primeiro tubo (0,9 c.c. de ag. distillada mais 0,1 de solução mãe) representará 10 % de hemolyse, o segundo 20 % e assim por deante. Compara-se com o padrão as hemolyses observadas, construindo-se uma curva tendo em ordenadas as porcentagens de hemolyse de 10 a 100 %, e em abcisas os titulos das soluções chlorosodicas empregadas. Obtem-se assim uma curva de frequencia, na qual se observarão principalmente os tres pontos de maior importancia:

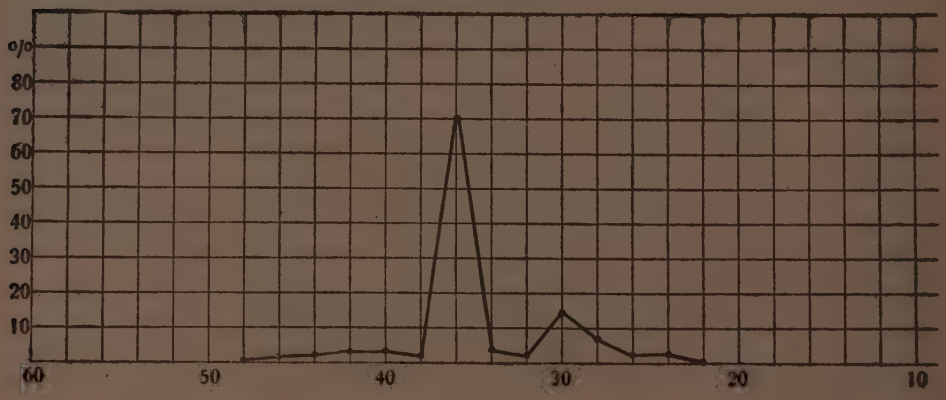
Resistencia minima—Primeira solução chlorosodica que provocou a hemolyse, 4,4 °/°° ou 4,2 °/°° no normal;

Resistencia média—O ponto mais alto da curva (maior frequencia).

Nós consideramos este ponto como um dos que poderá dar maiores indicações nesta propriedade hematica de hemolyse nas soluções chlorosodicas pouco concentradas. Em alguns casos, não se nota nenhum ponto nitidamente superior aos outros, não havendo portanto resistencia média. Isto indica que as hematias não têm predileção por nenhuma das soluções, e é uma verificação pathologica, porque normalmente, como vemos no graphico 1, 50 a 80 % de Hb. é diffundida na solução 3,6 °/°° (Em alguns casos 3,5 °/°°).

Resistencia maxima—Por este processo descripto, desapparecendo o factor hemolisante proveniente das hematias já hemolisadas, a resistencia maxima é maior que a geralmente dada nos diversos autores, e se verifica na solução de 2,4 °/°° a 2 °/°°.

Abaixo damos um graphico, mostrando a curva normal de resistencia, pelo processo executado nesta nota:



Graphico 3

OBSERVAÇÕES

De cada caso estudado, daremos uma succinta observação clinica e alguns exames de laboratorio, para sufficiente documentação diagnostica. Não entraremos em detalhes neste assumpto, pois que visamos sómente mostrar que se tratam de casos puros de ancylostomose, escolhidos cuidadosamente entre os doentes que frequentam o ambulatorio do Hospital Oswaldo Cruz. Como a descripção numerica dos dados hematologicos, não dão um aspecto claro ás modificações soffridas pelo sangue dos pacientes, construimos graphicos que muito bem fazem resaltar os resultados e conclusões. Esta sequencia facilitará de muito, a interpretação, discussão e conclusão final do trabalho, e tambem tornará simples qualquer consulta relativa a factos particulares. No final do trabalho, com o fim de permittir relacionar os dados entre si, damos os protocollos dos exames hematologicos, exames de laboratorio, etc., de todos os casos apresentados. Não verificamos, a não ser em um caso (Ob. 17) uma infestação exclusiva por ancylostomo. Em todos elles havia concomitancia de infestação por Ascaris, ou em alguns por Tricocephalos, ou ainda infestações mixtas de Ascaris e Tricocephalo. A concomitancia de malaria foi cuidadosamente evitada (Salvo obs. 18), e quanto á syphilis, uma cuidadosa pesquiza clinica não foi feita, entretanto, a reacção de Wassermann nos forneceu em alguns casos os seguintes resultados: reacções negativas — Obs. 2, 9, 10, 13, 17, 18, 19, 21, 23 e 26. Reacções positivas — Obs. 3, 20 e 22. Portanto, quando referimos acima, casos puros da doença, queremos apenas dizer que o quadro clinico principal e os symptomas subjectivos salientes, devem ser unicamente imputados á anemia ancylostomotica, nestes casos que seleccionamos para o presente estudo.

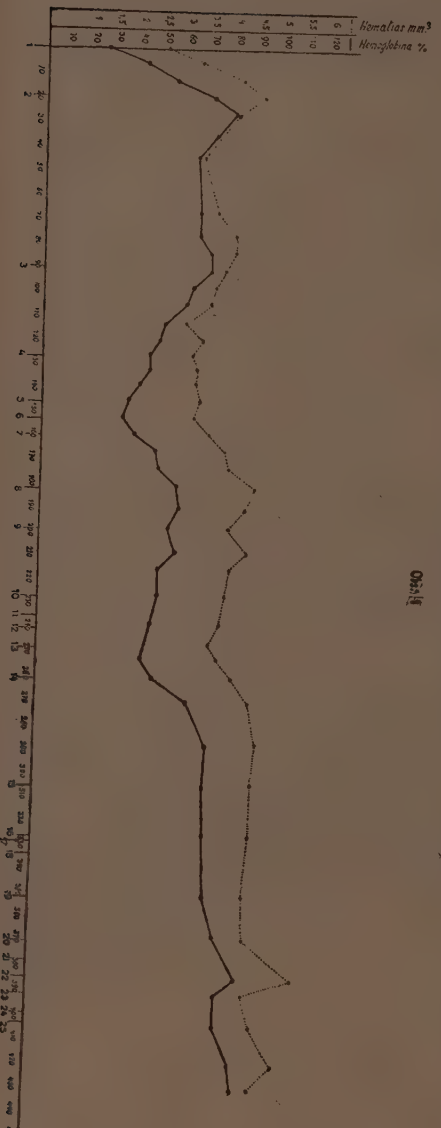
As differentes dietas administradas aos doentes, formadas por alimentos de diversas riquezas em ferro, são considerados a seguir:

Dieta rica em ferro:—75 grs. de carne, um a dois ovos, feijão, arroz, leite, batata, macarrão, farinha, pão, ervilha, goiaba e banana. Quantidade de ferro, (provavel), ingerido diariamente: 20 a 30 mgrs.

Dieta habitual (*Dieta 5*):—30 grs. de carne, feijão, arroz, batata, macarrão, farinha, pão, leite e banana. — 12 a 18 mgrs. de ferro organico.

Dieta pobre em ferro:—Arroz, batata, farinha, macarrão, leite, pão. — 7 a 12 mgrs. de ferro organico.

A dieta habitual sem carne constitue a dieta nº 4.


Hematias mm³
Hemoglobina %

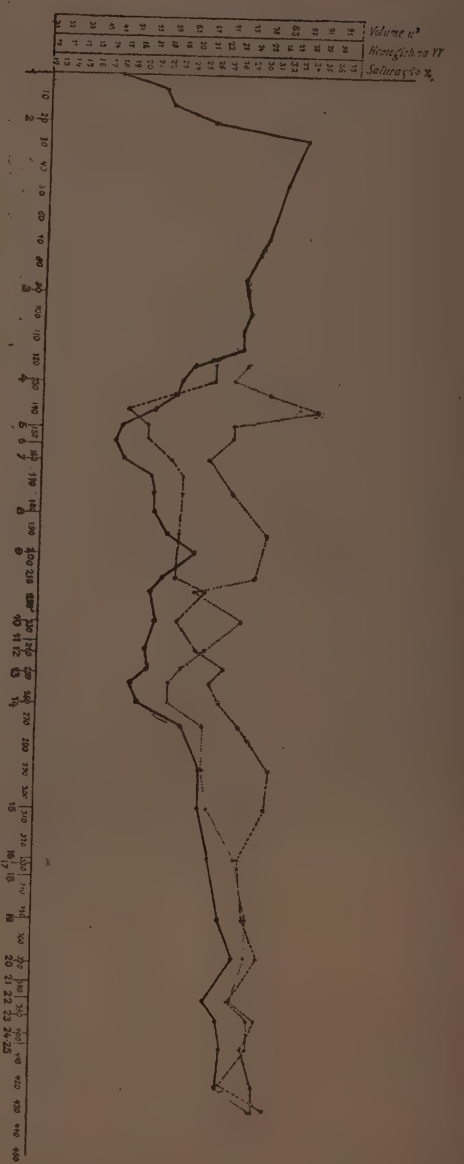

Volume n³
Hemoglobina VI
Saturação %

Fig. 10

OBSERVAÇÕES

OBSERVAÇÃO nº 1

C. P. R. — Edade — 11 annos. Raça — Branca. Sexo — Masculino.

A doença actual appareceu ha 3 annos. Mucosas visiveis muito descoradas. Edema muito discreto dos membros inferiores. Sôpro mesosystolicó. Figado augmentado de volume.

Exame de fezes (2-5-32):—Numerosos ovos de ancylostomo e raros de ascaris.

Explicação do graphico

1—Ferro reduzido. 3 grs. por dia. Dieta 5.
2—Suspendeu-se a medicação marcial. Bicarbonato de sodio. Dieta 4
3—Dieta especial pobre em ferro.
4—Dieta especial rica em ferro.
5—Dieta especial pobre em ferro. Ferro reduzido 0,016 por dia.
6—Ferro reduzido 0,032 gr. p. d.
7— » » 0,024 »
8— » » 0,016 »
9— » » 0,024 »
10— » » 0,032 »
11—Suspendeu-se a medicação marcial.
12—Ferro reduzido 0,048 gr. p. d.
13— » » 0,080 »
14— » » 1,0 » Dieta 4 (Sem feijão e com leite).
15— » » 2,0 »
16— » » » » e mais Lactato de cobre 0,015 gr. p. d.
17—Installou-se uma grippe que durante 3 dias elevou a temperatura a 39 e 40º.
18—Curado da grippe.
19—Suspendeu-se o lactato de cobre. Dieta 5. 1º vermifugo:—Essencia de chenopodio—XX gottas Tetrachloreto de carbono—1,0 gr.
Purgante:—Sulphato de sodio—15,0 grs.
Eliminou 105 exemplares de ancylostomo.
20—2º vermifugo. Mesmo que o 1º. Eliminou 3 exemplares de ancylostomo.
21—Suspendeu-se a medicação marcial.
22—Ferro reduzido 2,0 grs. p. d.—3º vermifugo. Mesmo que os anteriores com 1,2 de tetrachloreto de carbono. Não eliminou parasitos.
23—Sulphato ferroso ammoniacal—1,0 gr. p. d.

24—Suspendeu-se a medicação marcial.

25—Ferro reduzido 2,0 grs. p. d.

Resultado

1)—Administração de ferro reduzido em pequenas dóses, com dieta incompleta.

Com 16 mgrs. diarios conseguiu-se manter as cifras sanguineas durante 17 dias.

Com 24 e depois 32 mgrs. diarios, observou-se a ascenção da taxa de Hb. de 34 % para 57 %, depois de um mez de tratamento.

Reticulose maxima — 18 % no 8º dia de tratamento.

Não se conseguiu uma taxa de Hb. acima de 50 %, com o tratamento de 24 e 32 mgrs. diarios de ferro reduzido, durante mais 45 dias.

A administração de 0,8 gr. (10 dias) e depois 1 gr. diaria, produziu a ascenção de Hb. de 45 % para 71 %, permanecendo neste nivel mesmo após ao augmento da dóse para 2 grs. (40 dias), sendo que nos ultimos 25 dias deste periodo, administrou-se tambem 15 mgr. de lactato de cobre.

2)—Administração de ferro reduzido na dóse de 3 grs. diarias com dieta completa.

Após 19 dias de medicação:

Ht.—2,5 para 4,00.

Hb.—26 % para 80 %.

Ind. Hb. 14, 4 yy para 26, 5 yy.

Reticulose maxima — 29 % no 8º dia de tratamento.

Verificou-se que sete dias depois de suspenso o medicamento, a Hb. augmentara de 10 % e o indice de Hb. de 5, 3 yy.

3)—Depois de alcançada a normalisação do sangue, suspendeu-se o ferro, observando-se as modificações sanguineas em periodos subsequentes, com dietas differentes.

a)—Dieta sem carne.

Observou-se a manutenção das cifras sanguineas durante 2 mezes e 10 dias.

b)—Dieta especial pobre em ferro.

Em um mez e 10 dias a Hb. baixou de 70 % para 45 %, os globulos de 4M. para 3,20 permanecendo neste nivel, e o Ind. Hb. de 23, 5 yy para 19 yy.

c)—Dieta especial rica em ferro.

Não se observou qualquer modificação no aspecto da queda das cifras sanguineas. A Hb. desceu de 45 % para 34 %, os globulos permaneceram em 3,25 o Ind. Hb. desceu de 19 yy para 14, 5 yy, o Ind. vol. de 70 para 50 uc.

E' importante anotar que estas modificações se operaram no curto prazo de 15 dias.

4)—Continuando com a administração de ferro (2 grs. diarias), e com dieta completa, procurou-se averiguar quaes modificações trazia para o sangue a administração de vermifugos e a eliminação consequente dos helminthos parasitos.

1º vermifugo (Chenopodio e Tetrachloreto).—Ligeiro augmento de Hb.

2º vermifugo (Idem)--Grande augmento de globulos constatado 15 dias após, apezar da suspensão da medicação marcial nos ultimos 7 dias. Baixa dos Inds. de Hb. e Vol.

A unica modificação apreciavel que perdurou, após a eliminação dos vermes foi um augmento do numero de globulos o que evidentemente acarretou um augmento da taxa de Hb. Os indices não se alteraram.

Interpretação

A administração de 3 grs. diarias de ferro reduzido, com dieta completa elevou as cifras sanguineas praticamente até a normalidade, no prazo de 25 dias. A suspensão do medicamento não provocou rapidamente uma baixa consideravel dos indices sanguineos, pois observou-se uma permanencia por mais de 2 mezes. No fim deste tempo, collocando-se o doente em uma dieta incompleta, verificou-se rapidamente uma anemia, que não foi evitada mesmo com a substituição dessa dieta defficiente em ferro por outra rica neste metal. Esta anemia, é consequencia principalmente de uma degeneração da hematia, que em menos de um mez, toma o aspecto que sempre apresenta nos casos graves de ancylostomose.

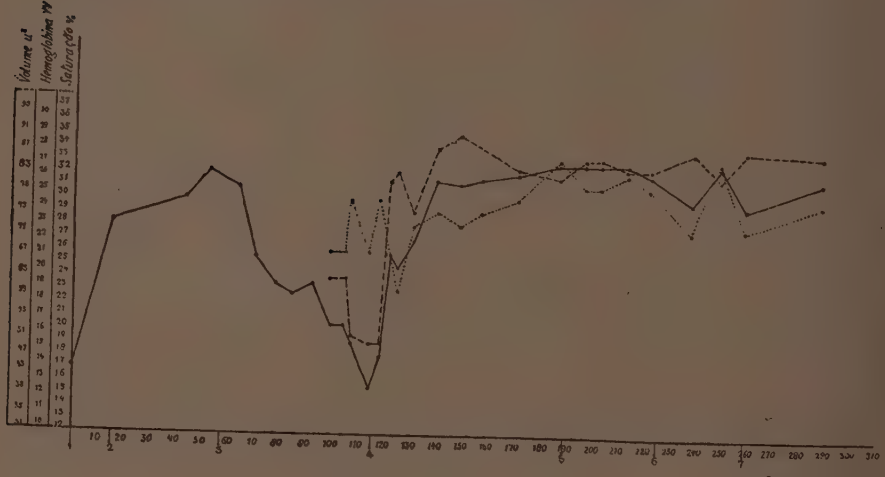
Novamente a administração de ferro, agora em pequenas dóses, produziu uma melhora parcial do estado sanguineo. Um augmento na dóse deste metal (para 2 grs. diarias), provocou uma regeneração sanguinea mais forte, que estacionou quando a taxa de Hb. alcançara 70 %. Administrou-se, então 15 mgrs. de lactato de cobre, não se conseguindo qualquer modificação hematica. E' necessario anotar que a hematia encontrava-se nesse periodo com caracteres quasi normaes, não havendo uma completa normalisação do sangue, porque o numero de globulos conservava-se ligeiramente abaixo do normal. A administração de vermifugos e a consequente eliminação dos helminthos, produziu uma apreciavel baixa nos indices de volume e Hb. (baixa esta passageira), e um augmento persistente do numero de globulos.

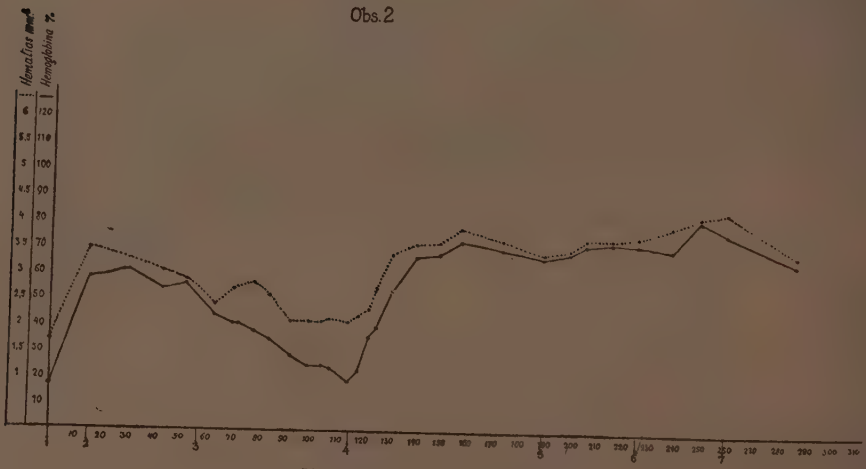
OBSERVAÇÃO nº. 2

J. S. — 32 annos. — Branca — Masculino.

Doente ha 6 mezes. Mucosas visiveis totalmente descoradas. Ligeiro edema nos membros inferiores. Sôpro mesosystolico.

Exame de fezes (2-7-32)—Presença de ovos de Necator.





Obs. 2

Explicação do graphico

1—Ferro reduzido 3 grs. p. d. Dieta 5.

2—Suspendeu-se a medicação marcial. Bicarbonato de sodio ás refeições.

3—Iniciaram grandes perturbações gastro-intestinaes, (constipação, asia, vomitos alimentares) que accarretaram ao doente, forte inappetencia. Este estado permaneceu até o 139º dia de hospitalisação. Neste periodo a alimentação do doente foi muito defficiente.
cada que apresentou.

4—Ferro reduzido 3,0 gr. por dia. (0,3 gr. 10 p. d.).

5—Dieta rica em ferro e vitamina B (4 ovos p. d. leite, semente de trigo, limão e laranja).

6—Ferro reduzido 5,0 grs. p. d.

7—Administração irregular de ferro reduzido

Resultado

1)—Administração de ferro reduzido, 3 grs. diarias e dieta habitual.

1a. administração

Após 15 dias de tratamento.

Ht.—1,70 para 3,44.
Hb.—17 % para 58 %.
Ind. Hb.—13,8 para 23,2 yy.

Não se verificou a reticulose maxima. Observou-se no 19º dia de tratamento 14 % destas cellulas.

2a. administração

Após 15 dias de tratamento.

Ht.—2,10 para 3,40 — Vol.—50 para 76 uc.
Hb.—19 % para 54 % — Indices Hb.—12,4 para 21,9 yy.
Hemat.—10 % para 26 % — Sat.—26 para 28 %.

Reticulose maxima—21 % no sexto dia de tratamento.
Com mais 27 dias de tratamento o sangue revelou o seguinte aspecto:

Ht.—3,90 — Vol.—88 uc.
Hb. 73 % — Indices Hb.—25,9 yy
Hemat.—35 % — Sat.—29 %.

2)—Ferro reduzido 3 grs. diarias, e dieta rica em Vit. B.

Como permanecesse no mesmo nivel a taxa de hemoglobina durante 1 mez, experimentou-se durante 1 mez ajuntar uma dieta rica em Vit. B, não se verificando nenhuma alteração hematica.

3)—Ferro reduzido 5 grs. diarias, mesma dieta precedente.

Após 35 dias de tratamento:

Ht.—4,26 Vol.—89 uc.
Hb.—77 % Indices Hb.—24,3 yy.
Hemat.—38 % Sat.—28 %.

4)—Suspensão da medicação marcial. Dieta habitual.
1a. phase. 37 dias. O doente não apresentou qualquer anormalidade.
Ht.—3,44 para 2,88.
Hb.—58 % para 56 %.
Ind. Hb.—23,2 para 26,7 (Continuação da melhoria na qualidade da hematia).
2a. phase. 47 dias. Notou-se o apparecimento de perturbações gastro-intestinaes e em consequencia uma inappetencia durante todo o periodo de observação.

O aspecto sanguineo é aquelle que descrevemos acima, antes da seguuda administração de ferro reduzido 3 grs. diarias.

E' importante assignalar a quéda rapida dos Indices de Vol. e Hb.

Nos ultimos 10 dias deste periodo notou-se uma diminuição de:

Ind. Vol.—62 para 50 uc.

Ind. Hb—16,4 para 12,4 yy.

No fim da observação deste caso uma administração bastante irregular de ferro reduzido baixou em 25 dias as cifras de:

Ht.—4,26 para 3,46
Hb.—77 para 66 %.
Hemat.—38 para 30,5 %.
Os indices hematicos não se modificaram.

Interpretação

Admnistração de ferro reduzido (3 grs. diarias), elevou de tres vezes a cifra de Hb., durante 15 dias de tratamento. Após a suspensão do medicamento as cifras sanguineas mantiveram-se durante 35 dias, notando-se que o Ind. Hb. elevou-se de 23 para 26 yy, isto é, que a qualidade da hematia continuou a melhorar até attingir a normalidade. Com a quéda da Hb. observou-se uma grave indisposição gastro-intestinal e uma inappetencia accentuada, não se chegando, entretanto, a se verificar se esta inappetencia foi causa ou effeito da quéda de Hb. 47 dias após o inicio destas perturbações já estava installada uma syndrome anemica bastante grave. Portanto, para a volta ao estado inicial, depois de 15 diás de tratamento marcial foram necessarios 3 mezes e 20 dias. Foi notavel neste periodo a rapida quéda dos indices hematicos. Novamente, a administração da mesma dóse de ferro reduzido e as cifras sanguineas se elevaram em tempo bastante proximo aquelle o observado na primeira administração deste medicamento. Notou-se que quando os indices chegavam ao nivel normal, denotando a presença de hematias bem conformadas na circulação, as cifras de Hb. e globulos não mais se elevaram, permanecendo no mesmo nivel durante dois mezes, apezar de uma dieta rica em ferro e Vit. B; entretanto, o augmento da dóse para 5 grs. diarias, pareceu ter um effeito benefico augmentando um pouco a Hb. e globulos. Infelizmente uma administração continuada por mais tempo foi impossivel.

OBSERVAÇÃO nº. 3

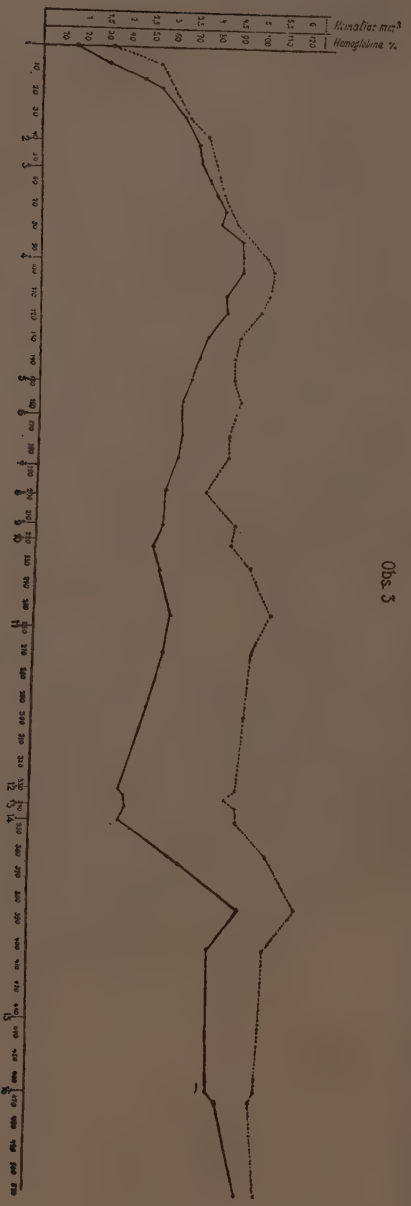
Tristão — 21 annos. — Mestiço — Masculino.

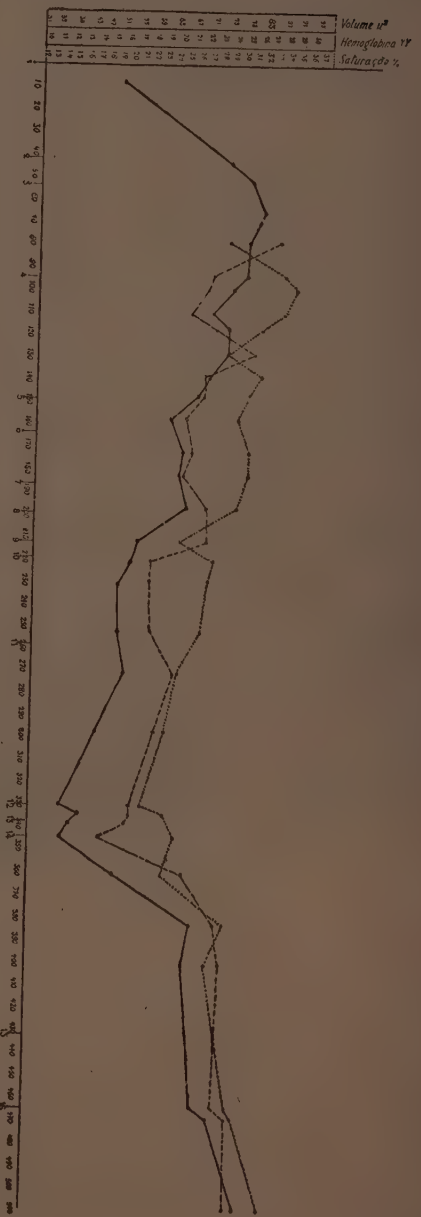
Observação clinica:—(3-6-32). Anda sempre descalço. Não é ethylista. Coqueluche na infancia. Febres que cederam com uso de quinino. A doença actual iniciou-se ha 6 mezes com dôres nas pernas e braços, com um grande cansaço a qualquer esforço. Ha 3 mezes esteve com o rosto e pés inchados. Ultimamente sente dôres precordiaes e zumbidos na cabeça. Mucosas visiveis totalmente descoradas. Pallidez intensa da pelle. Dyspnéa de esforço. Choque precordial diffuso. Sôpro mesosystolico audivel em toda area cardiaca. Tachycardia. Batimentos e fremito nos vasos do pescoço. Baço e figado não augmentados de volume.

Exame de fezes:—(10-6-32)—Presença de ovos de tricocephalo e numerosissimos ovos de ancylostomo.

Explicação do graphico

1—Ferro reduzido 3 grs. por dia. Dieta 4 mais 4 ovos por dia. Peso 44 k.
2—Dieta 5 mais dois ovos.
3—Administração de acido chlorhydrico.
4—Suspendeu o ferro reduzido. Adm. de glycose (oralmente). Dieta 5, sem ovos.
5—Inappetencia que se prolongou nos dias seguintes. Alimenta-se muito pouco.
6—Apparecimento de edemas nos membros inferiores.
7—Dieta 4, sem feijão. Suspendeu-se a glycose, substituindo-se por xarope de hortelã. Intensos edemas nos membros inferiores. Dôres constantes nos membros superiores e inferiores, que se aggravam nestes ultimos tempos. Falta de ar, cansaço, dôr precordial. Affirma o doente que estes symptomas já o accommetteram antes da entrada no hospital. Peso 64 k.
8—Ajuntou-se a dieta precedente, grande quantidade de nozes e avellãs.
9—Suspendeu-se as nozes e avellãs.
10—Ajuntou-se a dieta 4 (sem feijão), leite e levedo (Dieta rica em Vit. B).
11—Suspendeu-se o levedo.
12—Iniciou sulphato de cobre na dóse de 0,025 gr. por refeição, duas vezes por dia. Dóse total diaria 0,05 gr. de sulphato de cobre.
13—Suspendeu-se o sulphato de cobre por apresentar o doente uma intoxicação typica pelo cobre. Apresentou-se francamente icterico, figado augmentou bastante de volume, dolorido, constantemente, dôr esta que apresentava-se com grandes exarcebações á pressão. O exame de urina revelou albuminuria e cylindruria.
14—Iniciou ferro reduzido 3 grs. por dia. Dieta 5.
15—Iniciou-se a administração de vermifugos, nos cedidos para experiencia pelo representante das Casas Roche. Eliminou apenas 27 ancylostomos.
16—Primeira administração de 3 c.c. de tetracloreto carbono. Eliminação de 1.010 ancylostomos. Quinze dias depois o exame de fezes mostrou-se negativo.





Obs. 3

Resultado

1)—Administração de ferro reduzido, 3 grs. diarias com dieta habitual mais dois ovos por dia.

Não se observou qualquer interrupção da regeneração sanguinea evidenciada em um «plateau» das curvas de Hb. e globulos.

Após 3 mezes de tratamento.

Ht—1,54 para 5,10.
Hb.—15 para 91 %.
Ind. Hb.—Menos de 15 para 24,8 yy.
2a. administração de ferro reduzido na mesma dóse e dieta habitual.

Após 1 mez e 10 dias.

Ht.—4,57 para 5,95	Vol.—48 para 74 uc.
Hb.—40 para 94 %	Indices Hb.—12 para 21,8 yy.
Hemat. 22 para 44 %	Sat.—25 para 30 %

Approximadamente durante dois mezes observou-se uma permanencia do aspecto sanguineo, com a Hb. em torno de 80 % (portanto, verificou-se uma ligeira baixa de 94 % para 80 %). Após a eliminação dos helminthos (1.040 ancylostomos), a Hb. elevou-se em 1 mez e 10 dias novamente para 96 %. Os indices hematicos permaneceram abaixo do normal, elevando-se após a eliminação dos vermes.

2)—Administração de 0,005 gr. de sulphato de cobre diarios.

Não se verificou nenhuma alteração hematica. Após 7 dias de medicação verificou-se uma grave intoxicação hepatica, e por isso, suspendeu-se o tratamento.

3)—Suspensão da medicação marcial.

a)—1º periodo com dieta habitual.

Após 3 mezes.

Ht.—5,10 para 4,30	Vol.—71 para 65 uc.
Hb.—91 para 63 %	Indices Hb.—24,8 para 20,2 yy
Hemat.—37 para 28 %	Sat.—34 para 31 %

No fim deste periodo, appareceram edemas nos membros inferiores, cansaço ao menor esforço, dôres precordiaes e nos membros inferiores, isto é, observou-se os primeiros symptomas da doença. E' interessante anotar, que nas duas administrações de ferro, quando a taxa de Hb. encontrava-se perto de 60 %, não havia qualquer symptoma. Isto significa que para uma mesma percentagem de Hb., ha ou não ha symptomas da doença, conforme o sangue esteja caminhando para a anemia ou para a cura.

b)—2º periodo com dieta habitual mais nozes e avellãs e depois levedo.

Após 2 mezes.

Ht.—5,30	Vol.—59 uc.
Hb—61 %	Indices Hb.—15,9 yy
Hemat.—31 %	Sat.—27 %

Degeneração progressiva das hematias, pórem, um augmento apreciavel do numero dellas.

c)—3º periodo. Dieta pobre em ferro.

Após 2 mezes e 10 dias.

Ht.—4,58	Vol.—55 uc.
Hb.—40 %	Indices Hb.—12 yy
Hemat.—25 %	Sat.—22 %

Interpretação

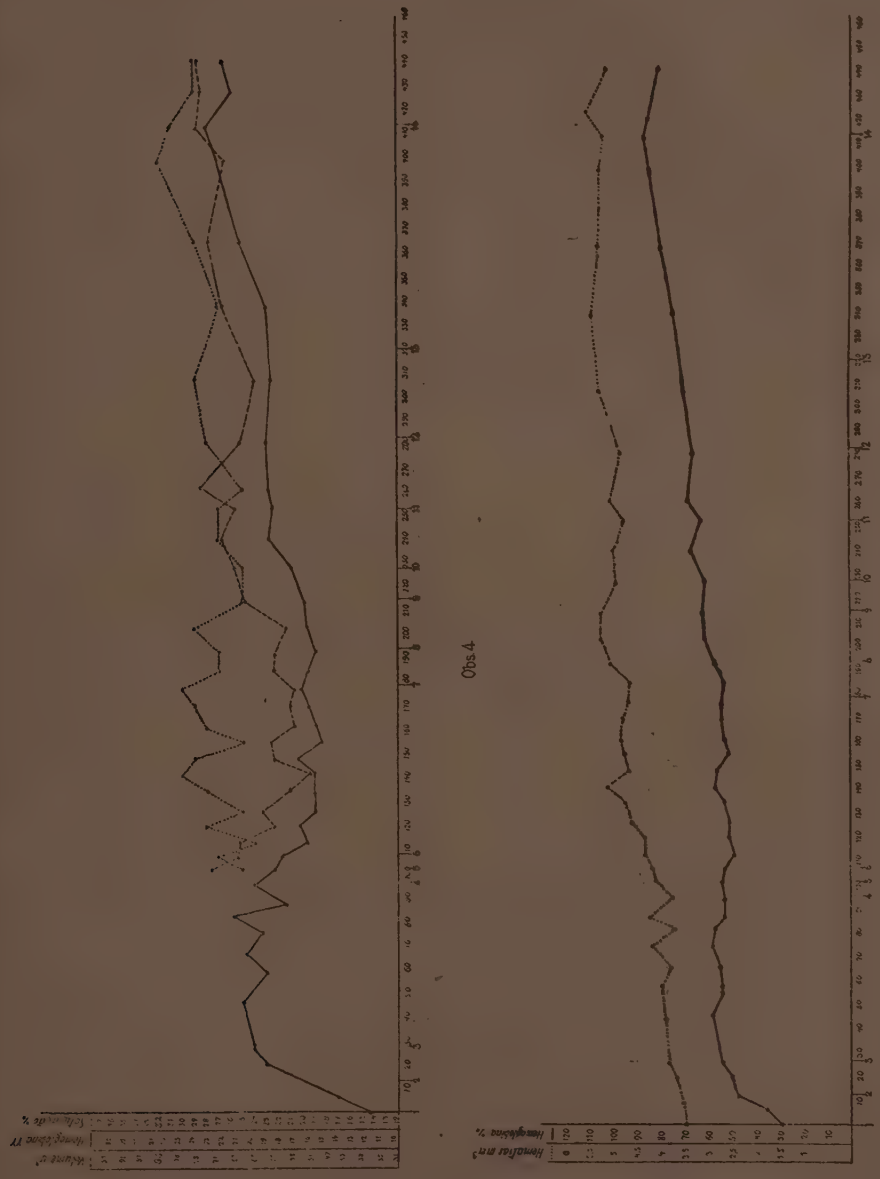
Administração de 3 grs. diarias de ferro reduzido com dieta habitual e mais dois ovos por dia, tornou normal o aspecto sanguineo em 3 mezes. A suspensão do medicamento, trouxe como consequencia uma quéda gradual da Hb. e dos indices hematicos. A administração neste periodo de uma dieta com nozes e avellãs, e depois com levedo, provocou um augmento de globulos apreciavel. A dieta habitual e a dieta pobre em ferro não tiveram nenhuma acção paralysante ou acceleradora no processo anemiante. A administração de sulphato de cobre na dóse de 0,05 gr. diarios, em um estado pronunciado de anemia provocou grave intoxicação hepatica depois de sete dias de tratamento. A segunda administração de ferro reduzido, não teve effeito identico á primeira, pois que, os indices hematicos não alcançaram facilmente as cifras normaes, e a taxa de Hb. permaneceu muito tempo em 80 %. A eliminação de 1.040 ancylostomos (numero minimo, pois a contagem não foi feita com bastante cuidado), não provocou melhoras sanguineas evidentes, não sendo claro que as modificações observadas mais de 1 mez depois sejam devidas ao desapparecimento da acção destes vermes.

OBSERVAÇÃO nº 4

C. S. — 8 annos. — Branca — Masculino.

Obs. clinica:—Mucosas visiveis descoradas. Fraqueza geral. Figado não augmentado de volume. Baço palpavel. Sôpro mesosystolico. Apresenta na perna direita uma ulcera de contorno circular bordas descoladas, deixando vêr o terço inferior dos ossos da perna e dando sahida a uma secreção gelatinosa.

Exame de fezes (20-5-32):—Presença de numerosos ovos de ancylostomo.


Obs. 4

Explicação do graphico

1—Ferro reduzido 3 grs. diarias. Dieta 5.

2—Suspendeu a medicação marcial. Bicarbonato de sodio oralmente.

3—Administrou-se um vermifugo, não se verificando a eliminação de nenhum verme.

4—Iniciou-se sangria diaria de 20 c.c.

5—Suspendeu-se a sangria. Sangue retirado nos sete ultimos dias—140 c.c.

6—Iniciou dieta especial pobre em ferro.

7—Iniciou-se 12 mgs. de ferro reduzido por dia.

8—Dóse augmentada para 24 mgrs.

9—Dóse augmentada para 40 mgrs.

10—Dóse augmentada para 80 mgrs. Dieta 4 sem feijão, mais leite.

11—Dóse augmentada para 48 cgrs.

12—Dóse augmentada para 1 gr.

13—Dieta 5.

14—Vermifugo. Chenopodio e tetrachloreto carbono.

Resultado

1)—Administração de ferro reduzido 3 grs. diarias e dieta habitual.

Após 12 dias de tratamento.

Ht.—3,46 para ?
Hb.—29 para 47 %.
Ind. Hb.—11,6 para ?

Este effeito prolongou-se por mais um mez depois de suspensa a medicação, pois o aspecto sanguineo era:

Ht.—3,92.
Hb.—58 %.
Ind. Hb.—20,4 yy.

2)—Ferro reduzido em pequenas dóses.

Administração de	12	mgrs.	diarios durante	15 dias.
»	24	»	»	20 dias.
»	40	»	»	12 dias.
»	80	»	»	24 dias.
»	480	»	»	30 dias.

Administração de dóses progressivamente crescentes de ferro reduzido durante 3 mezes e 10 dias provocou a seguinte modificação sanguinea:

Interpretação

A administração de ferro reduzido 3 grs. diarias, elevou as cifras sanguineas após 12 dias de tratamento, e mesmo fez sentir o seu effeito após um mez de suspensa a medicação. Este doente apresentou uma grande resistencia á queda das cifras hematicas, permanecendo 3 mezes sem ferro. A sangria de 140 c.c. de sangue em sete dias consecutivos, não teve qualquer repercussão hematica danosa. O ferro reduzido em pequenas dóses ou mesmo na dóse de 1 gr. diaria, teve uma acção pouco violenta sobre a regeneração sanguinea, elevando a taxa de Hb. de 54 % para 86 % no longo prazo de 8 mezes. Observou-se após a administração de um vermifugo mixto (Tetrachloreto e chenopodio) uma quéda rapida, porém pouco accentuada, do Ind. de Hb.

Ht.—4,64 para 4,83 Vol.—54 para 66 uc.
Hb.—54 % para 66 % Indices: Hb.—16,4 para 18,8 yy
Hemat. 25 % paa 32 % Sat.—30 parra 28%.

Ferro reduzido 1 gr. diaria, modificou o quadro sanguineo, depois de 4 mezes e 15 das:

Ht.—4,83 para 5,17 Vol.—66 para 74 uc.
Hb.—66 para 86 % Indices: Hb.—18,8 para 23 yy
Hemat.—32 para 38,5 % Sat.—28 para 31 %

3)—Administração de vermifugo (Tetrachloreto e chenopodio). A unica modificação foi uma rapida quéda do Ind. de Hb.

Após 13 dias.

Ind. Hb.—23 para 21 yy.

4)—Dieta pobre em ferro.

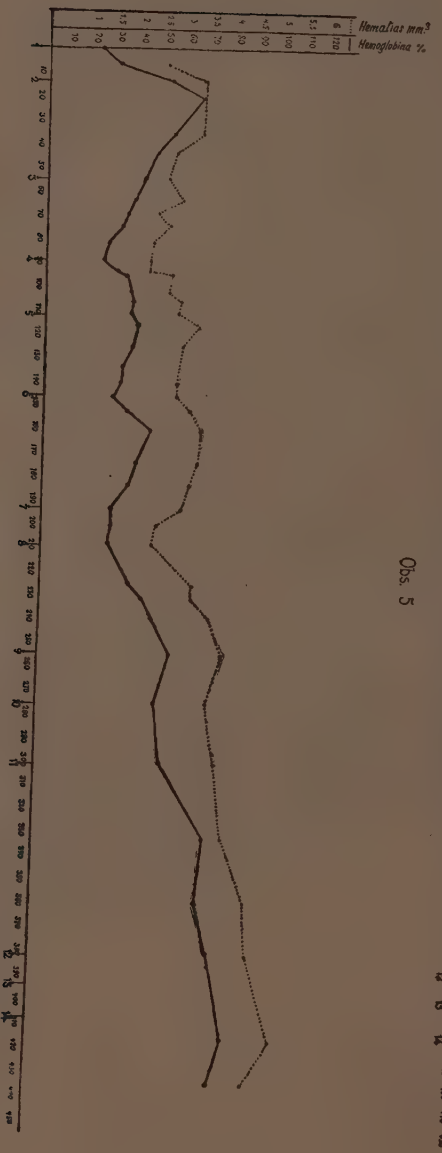
Em um periodo de 2 mezes e 10 dias, observou-se no primeiro mez:

Ht.—4,14 para 4,73 Vol.—66 para 55 uc.
Hb.—53 para 53 % Indices: Hb.—17,6 para 15,5 yy
Hemat.—27 para 26 % Sat.—27 para 28 %

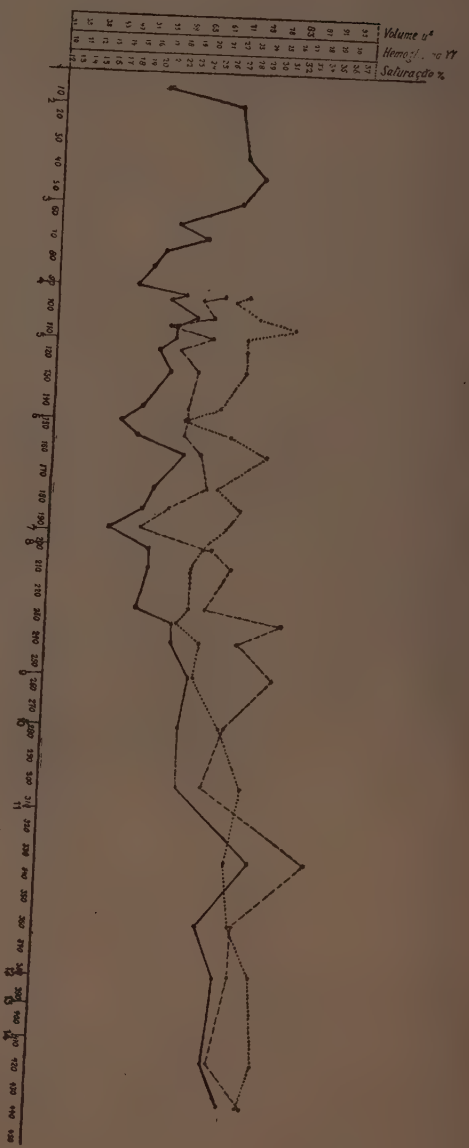
Na phase final deste periodo as cifras sanguineas permaneceram neste ultimo nivel.

5)—Pequenas sangrias de 20 c.c. diarios, durante 7 dias consecutivos, conservando-se o doente sem medicação marcial e na dieta habitual.

Nenhuma alteração hematica apreciavel.



Obs. 5



OBSERVAÇÃO nº. 5

L. S. — 7 annos. — Branca — Feminino.

Obs. clinica: Accentuado descoramento das mucosas visiveis. Ligeiro edema nas extremidades inferiores. Sôpro mesosystolico. Baço e figado não augmentados de volume.

Exame de fezes:—(27-5-32)—Presença de ovos de ancylostomo, ascaris e tricocephalo.

Explicação do graphico

1—Ferro reduzido 3 grs. diarias. Dieta 5.
2—Suspendeu a medicação marcial. Bicarbonato sodio oralmente. Dieta 4.
3—Observou-se geophagia com predilecção para pequenos fragmentos de ferrugem. Esta pratica foi permittida por 15 dias mais depois do que teve-se o cuidado de vigiar a doente, não mais a permittindo ingerir esta substancia.
4—Geophagia experimental. Collocou-se em placas de Petri, diversas substancias (terra, barro, ferro reduzido, café e farinha), deixando-se á cabeceira da doente, que tinha permissão de comer o que mais lhe agradasse. Pesadas estas substancias antes e depois da prova, (5 diás) observou-se uma nitida predominancia pela ingestão de terra.
5—Administrou-se ferro reduzido 0,2 gr. por dia, durante cinco dias.
6—Administrou-se 16 mgrs. de ferro reduzido por dia. Dieta especial pobre em ferro.
7—Dóse augmentada para 32 mgrs.
8—Dóse augmentada para 64 mgrs.
9—Dieta 5.
10—Dóse augmentada para 128 mgrs.
11—Dóse augmentada para 400 mgrs.
12—1º vermifugo. Tetrachloreto carbono.
13—2º vermifugo. Tetrachloreto carbono.
14—3º vermifugo. Tetrachloreto carbono.

Resultado

1)—Administração de ferro reduzido 3 grs. diarias. Dieta habitual.

Após 14 dias de tratamento.

Ht.—Menos de 2,50 para 3,30.
Hb.—22 para 52 %.
Ind. Hb.—Menos de 16,7 para 21,8 yy.

Seis dias após a suspensão do ferro, a taxa de Hb. elevou-se para 65 % e 1 mez depois o Ind. Hb. para 23,4 yy.

2)—Administração de ferro reduzido em pequenas dóse. Dieta pobre em ferro.

a)—Com a administração de 16 mgrs. diarios observou-se a elevação do Ind. Hb. e da taxa de Hb. (29 para 45 %), porém, 1 mez e meio depois, o aspecto sanguineo era semelhante ao verificado antes deste tratamento.

b)—20 mgrs. diarios não tiveram acção apreciavel durante 20 dias de tratamento.

c)—64 mgrs. diarios.

Após 2 mezes e meio de tratamento.

Ht.—2,33 para 3,53 Vol.—70 para 71 uc.
Hb.—28 para 49 % Indices Hb.—16,7 para 19,3 yy.
Hemat.—16 para 25 % Sat.—24 para 27 %.

d)—128 mgrs. diarios e dieta habitual, durante 23 dias de tratamento não melhoraram o aspecto antecedente do sangue.

e)—400 mgrs. diarios e dieta habitual.

Após 2 mezes e 20 dias.

Ht.—3,74 para 4,53 Vol.—67 para 74 uc.
Hb.—52 para 74 % Indices Hb.—19,3 para 22,6 yy.
Hemat.—25 para 33,5 % Sat.—29 para 30,5 %

3)—Administração de tetrachloreto de carbono.

Tres vermifugos não modificaram o aspecto sanguineo apreciavelmente.

4)—Suspensão da administração de ferro. Dieta sem carne.

Após 2 mezes e meio.

Ht.—3,30 para 2,18.
Hb.—52 para 24 %.
Ind. Hb.—21,8 para 15,1 yy.

Antes do tratamento, verificava-se diariamente nesta doente uma accentuada perversão de appetite (geophagia), que após a cura desappareceu completamente, entretanto, no decurso do processo anemiante quando a taxa de Hb. achava-se em 40 %, notou-se a volta deste habito, que accentuou-se enormemente com a quéda ainda maior das cifras hematicas.

Interpretação

Administração de ferro reduzido 3 grs. diarias e dieta habitual, elevaram sensivelmente as cifras sanguineas, depois de 14 dias de tratamento, continuando a ascenção da taxa de Hb. mesmo depois de 6 dias de suspenso o medicamento e do Ind. de Hb. depois de 1 mez. A suspensão do medicamento com uma dieta sem carne, provocou uma quéda gradual das cifras hematicas, que tornaram ao aspecto encontrado antes do tratamento depois de 2 mezes e meio. Verificou-se de interessante, a volta da perversão do appetite com o progresso da anemia. O ferro reduzido em pequenas dóses conseguiu elevar as cifras sanguineas, pórem, não normalisal-as. Assim, emquanto que 16 e 32 mgrs. diarios, mostraram ter uma acção inconstante e pouco fixa, 64 mgrs. elevaram a taxa de Hb. sómente até 50 %, sendo necessarios 400 mgrs. para uma completa normalisação hematica. A administração de tres vermifugos de tetrachloreto de carbono, no fim do tratamento, não tiveram nenhuma acção sobre o sangue.

OBSERVAÇÃO nº. 6

A. P. D. — 62 annos. — Branca — Masculino.

Obs. clinica:—Mucosas visiveis descoradas. Grande fraqueza geral. Inappetencia. Figado e baço não augmentados de volume.

Exame de fezes. (15-8-32)—Presença de numerosos ovos de ancylostomo e de ascaris.

12-8-32:—Iniciou ferro reduzido 3 grs., diarias. Dieta 5.

Resultado

1)—Administração de ferro reduzido 3 grs. diarias com dieta habitual.
Após 14 dias de tratamento.
Ht.—1,30 para 2,27.
Hb.—16 para 37 %.
Ind. Hb.—16,9 para 22,5 yy.
Reticulose maxima 24 %, no 8º dia de tratamento.

Interpretação

Este caso interessa principalmente, em virtude da edade avançada do doente (62 annos), pois não obstante isto, a regeneração sanguinea se fez com a mesma rapidez e intensidade que se verifica em qualquer outro caso aqui apresentado. A observação não continuou, porque o doente pediu licença para se ausentar por alguns dias do hospital, e não mais voltou.

OBSERVAÇÃO nº. 7

Waldir, 11 mezes. — Branca — Masculino.

Observação clinica: (24-8-32).

Mucosas visiveis inteiramente descoradas. Ainda não anda, porém, informam que se arrastava no terreno em redor da casa. Sôpro mesosystolico. Vomitos frequentes. Inappetencia.

Exame de fezes (25-8-32):—Numerosissimos ovos de ancylostomo.

26-8-32:—Iniciou ferro reduzido 1 gr. diaria.

10-10-32:—Depois desta data a administração de ferro foi inconstante.

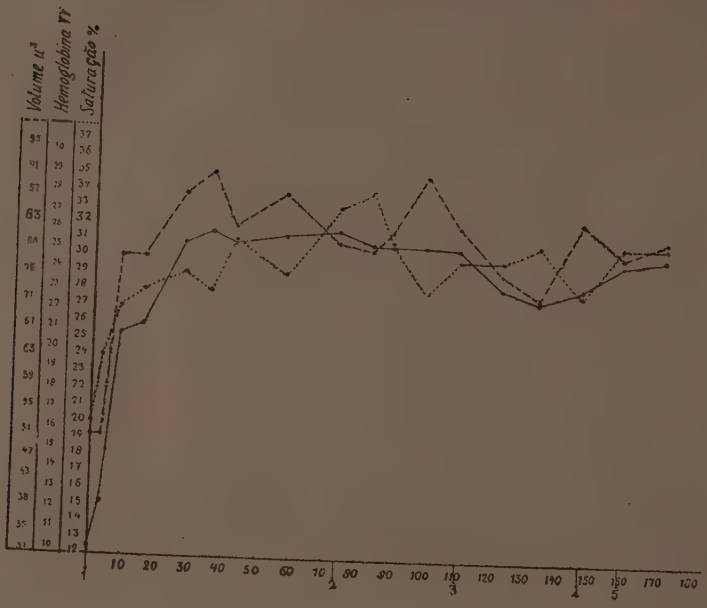
Resultado e interpretação

1)—Administração de ferro reduzido, 1 gr. diaria.
Após 20 dias de tratamento
Ht.—1,42 para 3,15
Hb.—13 para 45 %.
Ind. Hb.—12,9 para 20,4.

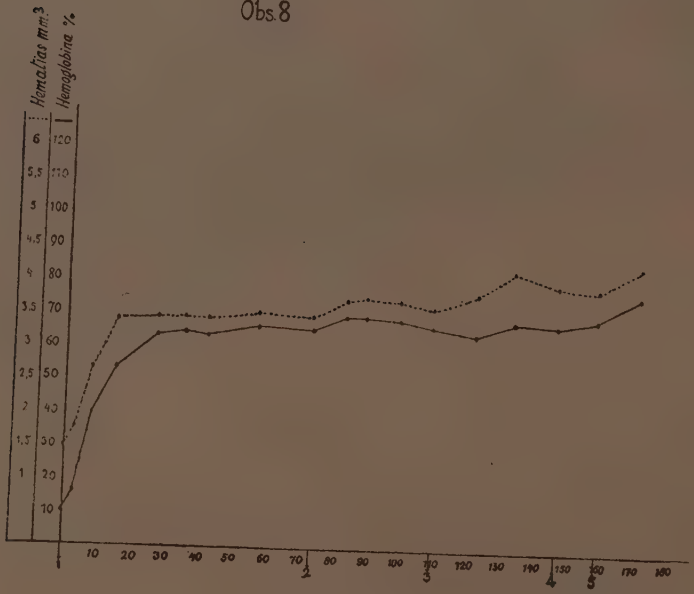
mais 25 dias de tratamento e o sangue apresentou as seguintes caracteristicas:

Ht.—3,06		Vol.—80 uc.
Hb.—48 %	Indices	Hb.—22 yy.
Hemat.—24 %		Sat.—27 %

1 mez e cinco dias depois, com uma administração de ferro muito inconstante e imperfeita, administrada pela mãe da creança, tivemos opportunidade de verificar que a taxa de Hb. ainda permanecia em 41 %. Este resultado é bastante interessante pela pequena edade do doente (11 mezes).


Volume u³
Hemoglobina %
Saturação %
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180
1 2 3 4 5

Obs. 8


Hematias mm.³
Hemoglobina %
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180
1 2 3 4 5

OBSERVAÇÃO nº. 8

C. C. — 13 annos — Branca — Feminino.

Mucosas visiveis descoradas. Geophagia. Sôpro mesosystolico. Desenvolvimento corporal em atrazo.

Exame de fezes:—(17-9-32)—Presença de ovos de ancylostomo, ascaris e tricocephalo.

Explicação do graphico

1—Ferro reduzido 3 grs. diarias, fraccionados em dóses de 0,30. Dieta 4, sem feijão.

2—Além da dieta, administrou-se 40 grs. de levedo Fleischmann e 100 grs. de figado crú.

3—Suspendeu figado crú. Administrou-se as 3 grs. de ferro reduzido do modo habitual, isto é, em capsulas de 1 gr., tomar 3 por dia.

4—Augmentou-se a dóse de ferro reduzido para 5 grs. diarias.

5—Administrou-se 15 mgrs. de lactato de cobre por dia.

Resultado e interpretação

1)—Ferro reduzido 3 grs. diarias com dieta pobre em ferro.

Após 26 dias de tratamento

Ht.—1,45 para 3,43	Vol.—50 para 88 uc.
Hb.—10 para 63 %	Indices Hb.—Approx. 10 para 25,3 yy
Hemat.—7 para 30 %	Sat.—20 para 29 %

Reticulose maxima 30 % no 7º dia de tratamento.

E' a notar que a qualidade da hematia normalisou-se em um mez, isto é, em tempo relativamente rapido.

2)—Como a taxa de Hb. permanecesse entre 65 e 70 %, administrou-se uma dieta com figado e com levedo (Vit. B); a primeira durante 1 mez, e a segunda durante outro mez, não se observando qualquer acção sobre o sangue.

3)—Nos ultimos 25 dias de observação augmentou-se a dóse de ferro reduzido para 5 grs. diarias e nos ultimos 12 dias administrou-se 15 mgrs. de lactato de cobre por dia.

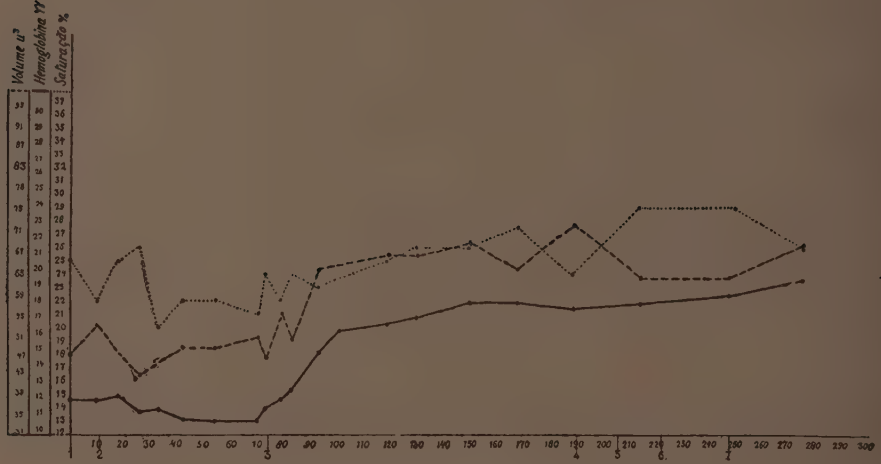
O nitido augmento de 9 % da taxa de Hb. se bem que se processando em grande parte (6 %) após a administração do cobre, nos parece ser devida ao augmento de dóse do ferro, pois que, a ascenção da Hb. neste nivel é lenta e de aspecto analogo ao verificado no presente caso (ver graphico 4).

OBSERVAÇÃO nº 9

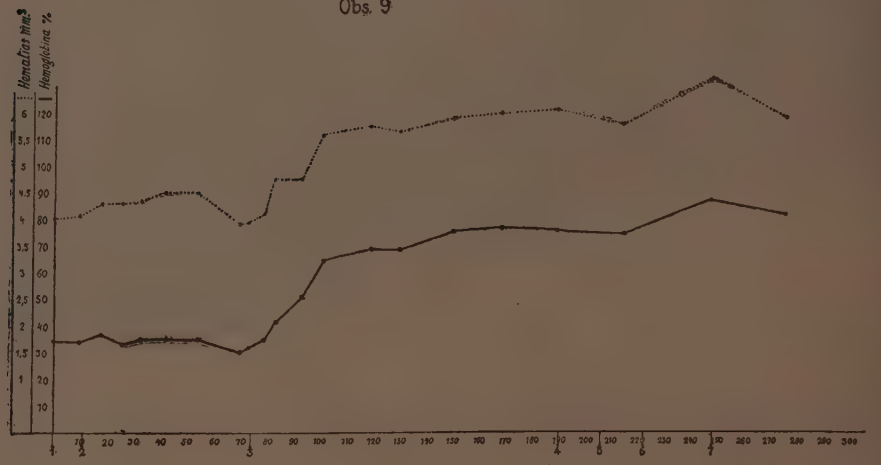
Ottilia — 26 annos. — Branca — Feminino.

Observação clinica (17-9-33):—Como doenças anteriores informa as habituaes á infancia e grippe 1918. Data de dois annos o inicio da molestia actual, principiando por uma grande inappetencia, descoramento da face, plenitude gastrica após ás refeições e palpitações precordiaes. Anda ordinariamente descalça.

Mucosas visiveis inteiramente descoradas. Esternalgia e tibialgia á pressão


Volume u³
Hemoglobina %
Saturação %

Obs. 9


Hemacias Mill.³
Hemoglobina %

Tachycardia. Sôpro mesosystolico audivel em toda area cardiaca. Figado ligeiramente augmentado em volume, doloroso á palpação.

Exame de fezes (29-11-32):—Presença de numerosos ovos de ascaris e de ancylostomo.

Explicação do graphico

1—Dieta especial rica em ferro. Administração oral de glycose.
2—Dieta especial pobre em ferro.
3—Dieta especial rica em ferro. Ferro reduzido 3 grs. diarias (Cap. de 0,3 grs., tomar 10 por dia).
4—Adm. de 15 mgrs. de lactato de cobre por dia.
5—Ferro reduzido 3 grs. diarias administrados da maneira habitual. 1º vermifugo.
6—2º vermifugo (Chenopodio e tetrachloreto de carbono).
7—3º vermifugo (Idem).

Resultado

1)—Administração de ferro reduzido 3 grs. diarias com dieta rica em ferro.

Após 2 mezes e meio de tratamento.

Ht.—3,95 para 5,92		Vol.—46 para 68 uc.
Hb.—32 para 76%	Indices	Hb.—11,1 para 17,8 yy.
Hemat.—18 para 40 %		Sat.—24 para 26 %

2)—Administração durante 16 dias de 15 mgrs. diarios de lactato de cobre, não provocou nenhuma alteração sanguinea.

3)—Administração de vermifugos (Tetrachloreto carbono e essencia de chenopodio).

Um exame hematologico feito 25 dias após o 2º vermifugo revelou um augmento de 800.000 globulos vermelhos por mmc. Não houve apreciavel alteração dos indices hematicos.

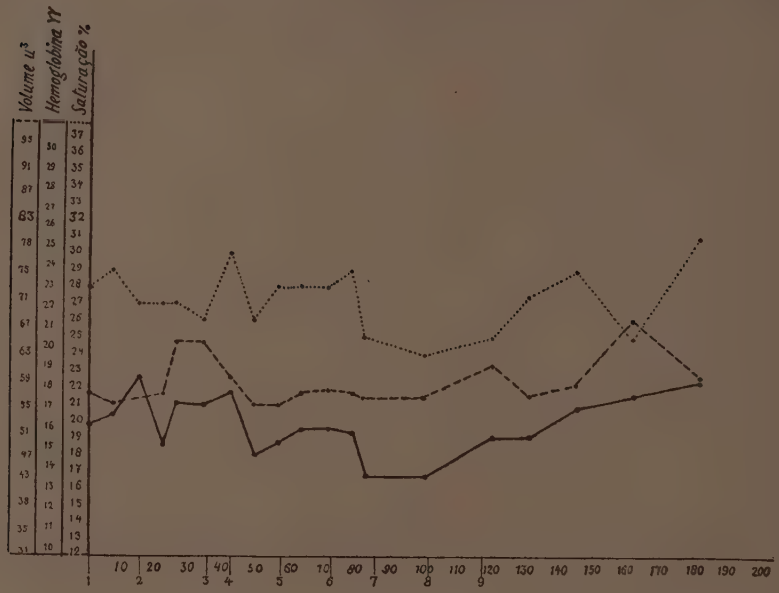
a)—Dieta rica em ferro. No tempo exiguo de dez dias não foi observada qualquer alteração.

b)—Dieta pobre em ferro.

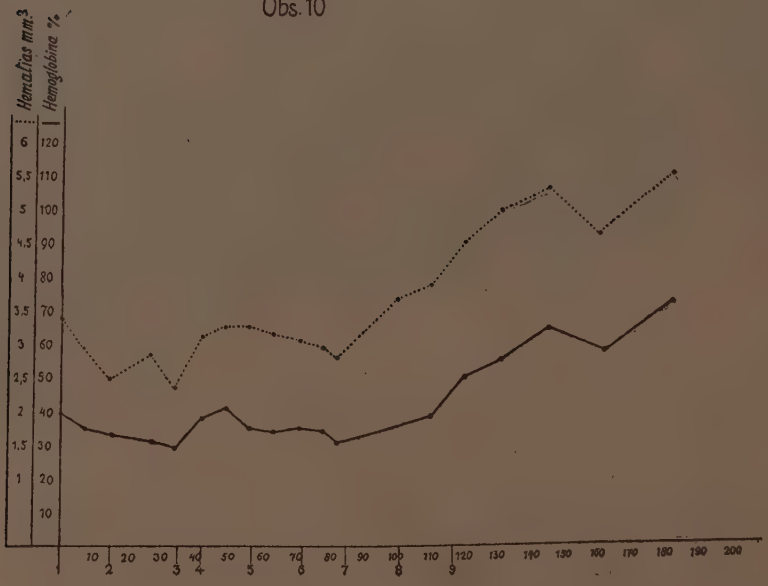
Após 2 mezes não se notou nenhuma alteração apreciavel no sanngue, apenas muito ligeira dminuição da taxa de Hb. e do Ind. Hb.

Interpretação

O aspecto sanguineo deste caso apresentou de incommum um grande numero de hematias muito proximo ao numero normal acompanhado de indices hematicos particularmente baixos. O quadro sanguineo não se alterou durante 2 mezes e dez dias, mesmo com uma alimentação pobre em ferro. A administração de grandes dóses de ferro reduzido com uma dieta rica em ferro elevou a taxa de Hb. a 75% em 2 mezes e meio, verificando-se entretanto, que os indices hematicos permaneceram afastados das cifras normaes mesmo após 6 mezes e meio. A administração de 15 mgrs. diarios de lactato de cobre durante 15 dias não alterou o aspecto sanguineo. Na administração do 2º vermifugo (tetrachloreto e chenopodio) observou-se um nitido augmento do numero de hematias.


Volume u³
Hemoglobina YY
Saturação %

Obs. 10


Hemacias mm³
Hemoglobina %

OBSERVAÇÃO nº. 10

O. S. 7 annos. Mestiço. — Masculino.

Obs. clinica:—Mucosas visiveis descoradas. Fraqueza geral. Sôpro mesosystolico. Figado palpavel.

Exame de fezes—(29-11-32):—Presença de ovos de tricocephalo e de numerosos ovos de ancylostomo.

Em 15-12-32, o doente soffreu uma intoxicação com vermifugo, ficando durante alguns dias em estado semi comatoso. Após melhorar, suas faculdades mentaes permaneceram deprimidas, observando-se tambem, frequentes ataques epilepticos.

Explicação do graphico

1—Dieta 4, sem feijão.
2—Dieta especial rica em ferro.
3—Dieta especial pobre em ferro. Adm. de 16 mgrs. de ferro reduzido.
4—Dóse diminuida para 8 mgrs.
5—Dóse augmentada para 12 mgrs.
6—1º vermifugo. Vermosol, uma colher de chá por'dia, durante 12 dias.
7—2º vermifugo (chenopodio—0,8 c.c. e tetrachloreto carbono—1,2 grs). Sobreveio uma aguda e grave intoxicação. Estado de coma, nos dias subsequentes. Quando restabelecido, verificou-se haver este doente perdido a falla e a intelligencia, occorrendo com frequencia ataque epileptiformes. Suspendeu-se a medicação marcial, administrando-se as drogas indicadas para o caso.
8—Reiniciou-se ferro reduzido 8 mgrs. por dia. Dieta 5.
9—Suspendeu-se a medicação marcial. Dieta 4 sem feijão, mais leite.

Resultado e interpretação

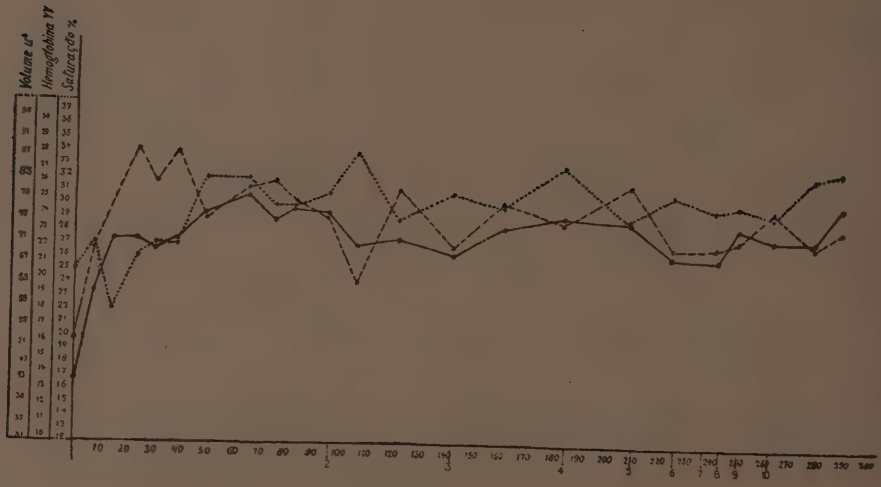
1)—Administração de ferro reduzido em pequenas dóses com dieta pobre em ferro.

16 mgrs. diarios: Após 7 dias observou-se um augmento de 800.000 hematias por mmc. e de 9 % de Hb.

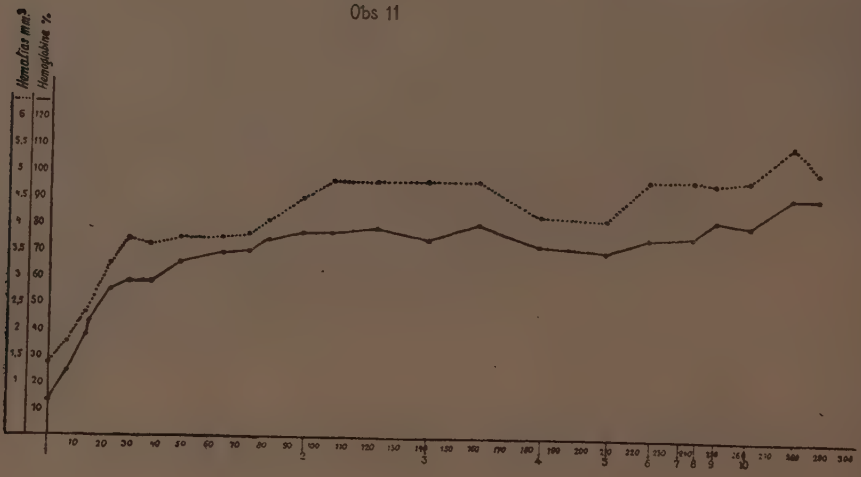
Diminuindo-se em seguida, a dóse para 12 mgrs. e depois para 8 mgrs., mostrou-se inefficaz.

2)—Administração de vermifugos.

Após a 1a. administração de tetrachloreto e chenopodio, que produziu uma intoxicação aguda gravissima, notou-se um augmento de hematias progressivo e verdadeiramente notavel, augmento este simples pois os indices não se altéraram. O numero de globulos que antes da administração dos vermifugos era de 2,80 mmc. passou depois de 15 dias a 3,56, depois de 1 mez e 15 dias a 5,00 e depois de 3 mezes e 25 dias a 5,60 mmc.. Este augmento foi feito em um periodo de dieta pobre em ferro.


Volume d³
Hemoglobina %
Saturação %

Obs 11


Hematias Mm³
Hemoglobina %

OBSERVAÇÃO nº. 11

M. F. S. — Preta — Masculino — 11 annos.

Obs. clinica:—Mucosas vissveis totalmente descoradas. Anasarca. Geophagia. Sôpro mesosystolico. Figado e baço não augmentados de vólume.

Exame de fezes:—(18-10-32)—Numerosos ovos de ancylostomo e ascaris.

Explicação do graphico

1—Dieta 3. Ferro reduzido 3 grs. por dia.
2—Dieta 4, sem feijão.
3—Augmentou-se a dóse do ferro reduzido para 5 grs. diarias.
4—Adm. lactato de cobre, 15 mgrs. por dia.
5—Diminuiu-se a dóse de f. reduzido para 3 grs. por dia. Suspendeu-se lactato de cobre.
1º vermifugo (chenopodio e tetrachloreto de carbono).
6—2º vermifugo (idem).
7—Suspendeu-se a medicação marcial.
8—3º vermifugo (Idem).
9—Sete dias com 0,2 gr. de sulphato ferroso ammoniacal a que se seguiu quatro dias sem medicação.
10—Ferro reduzido 3 grs. diarias.

Resultado

1)—Administração de ferro reduzido 3 grs. diarias com dieta pobre em ferro.

Após 2 mezes e 5 dias.

Ht.—1,34 para 3,75		Vol.—52 para 80 uc.
Hb.—13 para 69 %	Indices	Hb.—13,4 para 25,2 yy
Hemat.—7 para 30 %		Sat.—25 para 32 %

Reticulose maxima 35 % no 6º dia de tratamento.

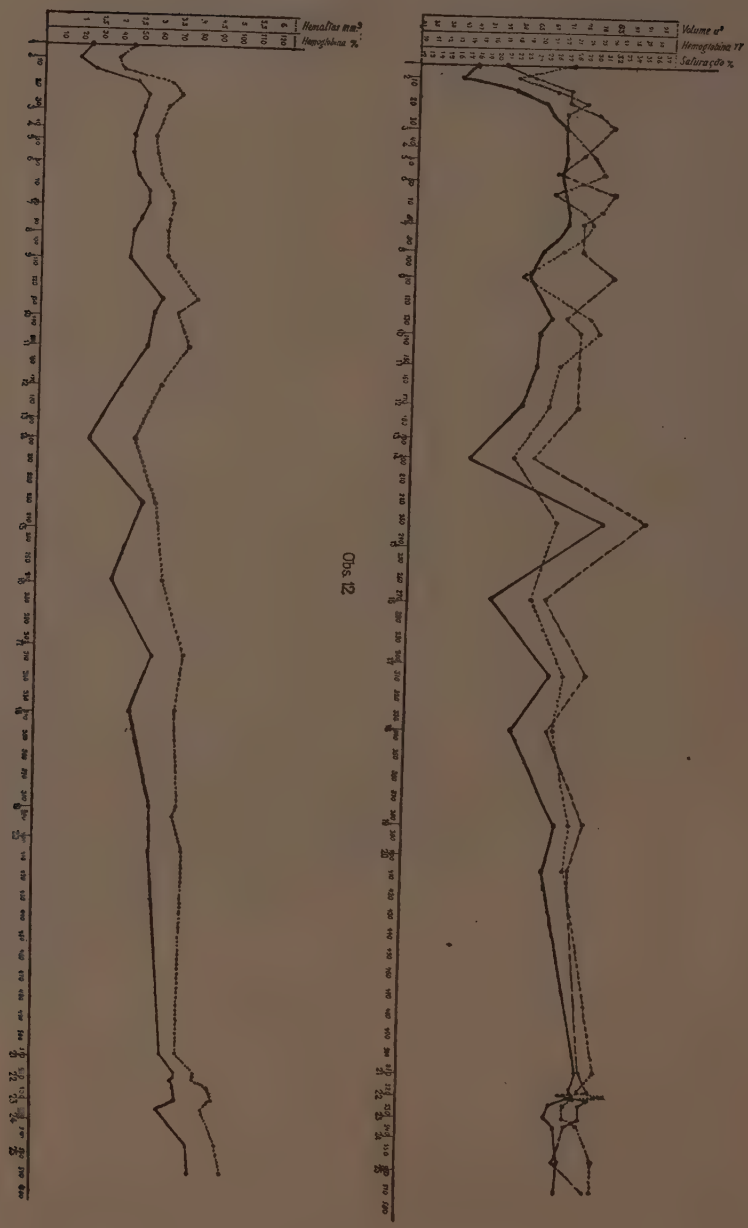
A eliminação de acido urico pela urina em 11 dias, comprehendidos dentro dos primeiros 18 dias de tratamento, onde os processos regenerativos, evidenciados pela reticulocytose, se fazem mais intensamente, deu um resultado médio de 0,31 gr. em 24 horas, emquanto que em 24 dias subsequentes, a média foi de 0,18 gr. em 24 horas. Após a eliminação dos helminthos, obteve-se um augmento de 11 % de Hb. em 15 dias. O augmento de dóse para 5 grs. diarias de ferro reduzido, não elevou a cifra de Hb. (1 mez e meio de tratamento), estacionada entre 70 e 80 %.

2)—Administração de lactato de cobre 15 mgrs. diarios durante 25 dias não teve acção sobre o sangue.

3)—Administração de vermifugos (tetrachloreto carbono associado a essencia de chenopodio).

1º vermifugo:—Após 15 dias.

Ht.—4,16 para 4,90		Vol.—80 para 72 uc.
Hb.—71 para 76 %	Indices	Hb.—23,6 para 21,4 yy.
Hemat.—Conservou-se em 34 %		Sat.—29 para 31 %



Obs 12.

2º vermifugo—Sem acção sobre o sangue.
3º vermifugo—Sem acção apreciavel sobre o sangue.

Interpretação

Administração de ferro reduzido 3 grs. diarias, mesmo com a conservação do doente em uma dieta incompleta (arroz, macarrão, batata e leite), normalisou a qualidade da hematia em 2 mezes, elevando a taxa de Hb. 13 % a um nivel que oscillou em torno de 75 %. Não se conseguiu modificar este aspecto augmentando a dóse de ferro para 5 grs. (2 mezes e meio) ou com a administração de 15 mgrs. diarios de lactato de cobre. (25 dias).

Com a administração do 1º vermifugo (tetrachloreto e chenopodio), observou-se 15 dias após, um notavel augmento de hematias e uma marcada modificação dos indices da hematia, que se apresentou de menor volume e com uma quantidade de Hb. diminuida. Desde a administração do 1º vermifugo, notou-se um augmento lento e progressivo da taxa de Hb. que se elevou em 2 mezes e 10 dias de 71 a 92 %, emquanto que os indices da hematia permaneceram um pouco abaixo do normal.

OBSERVAÇÃO nº 12

Ruby — Branca — Masculino — 8 annos.

Observação clinica (30-9-32):—Marcada inappetencia. Geophagia. Mucosas visiveis descoradas. Esternalgia e tibialgia ligeiras.

Batimentos dos vasos cervicaes e da aorta na furcula esternal. Tachycardia. Baço e figado não augmentados de volume.

Exame de fezes:—(18-10-32)—Numerosos ovos de tricocephalo e de ancylostomo.

Explicação do graphico

1—Dieta 4, sem feijão.
2—Chloreto ferroso 0,4 por dia. (0,152 gr. de ferro por dia). Dieta 5.
3—Substituiu-se o medicamento anterior por lactato ferroso 0,6 gr. diarios (0,106 gr. ferro por dia).
4—Suspendeu-se a medicação marcial.
5—Perchloreto ferrico 1,5 gr. por dia. (0,150 gr. de ferro por dia).
6—Substituiu-se o sal precedente por glycerophosphato ferrico 1 gr. por dia.
7—Injecções de glycerophosphato ferrico.
8—Injecções diarias de um preparado contendo glycerophosphato ferrico e extrato de levedo.
9—Ferro reduzido 1 gr. por dia.
10—Substituiu-se por nucleinato de ferro, 2 gr. por dia.
11—Suspendeu-se a medicação marcial.
12—Adm. acido arsenioso, 5 mgrs. por dia.
13—Suspendeu-se acido arsenioso.
14—Adm. ferro reduzido 1 gr. diaria.
15—Suspendeu-se ferro reduzido.

16—Reiniciou ferro reduzido 3 grs. diarias. Dieta 5 com 2 ovos por dia.
17—Suspendeu-se o ferro reduzido.
18—Sulphato ferroso ammoniacal 1 gr. diaria. Sulphato de manganez 0,1 gr. Chloreto cobalto 0,05 gr.
19—Suspendeu-se sulph. manganez e chloreto cobalto. Iniciou lecithina 1 gr. por dia oralmente dissolvido em azeite ou em leite.
20—Suspendeu-se lecithina.
21—1º vermifugo (Tetrachloreto carbono).
22—2º vermifugo (Idem).
23—3º vermifugo. Sangria durante tres dias seguidos de 50 c.c. em cada dia.
24—4º vermifugo (Idem).
25—5º vermifugo (idem).

Resultado

1)—Chloreto ferroso 0,4 gr. diario com dieta habitual.
Após 23 dias de tratamento.

Ht.—2,88 para 3,16 — Vol.—61 para 82 uc.
Hb.—18 para 51 % — Indices Hb.—13,3 para 22 yy.
Hemat.—12 para 26 % — Sat.—22 paar 27

Reticulose maxima 33 % no 6º dia de tratamento.

2)—Administração de diversos saes de ferro, arsenico, cobalto e manganez.
a)—Não foram observados com segurança os effeitos dos seguintes saes:
Lactato ferroso 0,6 gr. diarios.
Nucleinato de ferro 2 gr. diarias.
Perchloreto ferrico 1,5 gr. por dia.
b)—Glycerophosphato ferrico (oralmente 1 gr. diaria) tem um effeito benefico bem accentuado sobre o sangue, emquanto que por via intramuscular não consegue nem mesmo manter as cifras sanguineas durante 25 dias.
Ferro reduzido 1 gr. diaria e dieta habitual.
Após 26 dias de tratamento.

Ht.—2,47 para 3,00 — Vol.—65 para 93 uc.
Hb.—26 para 54 % — Indices Hb.—14,6 para 25,9yy
Hemat.—16 para 28 % — Sat.—22 para 27 %

Ferro reduzido 3 grs. diarias, dieta habitual mais 2 ovos por dia.
Após um mez de tratamento (Obs. feita 5 dias após a suspensão do medicamento).

Ht.—3,22 para 3,80 — Vol.—68 para 78 uc.
Hb.—39 para 60 % — Indices Hb.—16,8 para 21,8 yy.
Hemat.—22 para 30 % — Sat.—24 para 28 %

Sulphato ferroso ammoniacal 1 gr. diaria manteve perto de 6 mezes o nivel de 63 %.

c)—Seguramente sem acção sobre o sangue.

Glycerophosphato ferrico por via intramuscular.

Acido arsenioso 5 mgrs. diarios.

Sulphato de manganez 0,1 gr. diarias.

Chloreto de cobalto 0,05 gr. diarias.

Administração oral de 1 gr. de lecithina dissolvida em azeite ou em leite.

3)—Suspensão do ferro.

Nos sete primeiros dias de permanencia no hospital com uma dieta pobre em ferro, observou-se uma queda da taxa de Hb. de 6 % e de 300.000 hematias por mmc.

Sem medicação marcial durante 1 mez e 17 dias, com dieta habitual.

Ht.—3,80 para 2,47		Vol.—74 para 65 uc.	
Hb.—55 para 26 %		Indices	Hb.—20 para 14,6 yy.
Hemat.—28 para 16 %			Sat.—27 para 22 %

4)—Acção dos vermifugos (tetrachloreto carbono) sobre o sangue.

1º vermifugo—Depois de 10 dias observou-se um augmento de 7 % de Hb. e 500.000 hematias por mmc. Os indices não se alteraram.

2º vermifugo—Depois de 5 dias observou-se um augmento de 400.000 hematias por mmc. e uma diminuição de 2 yy, no ind. de Hb.

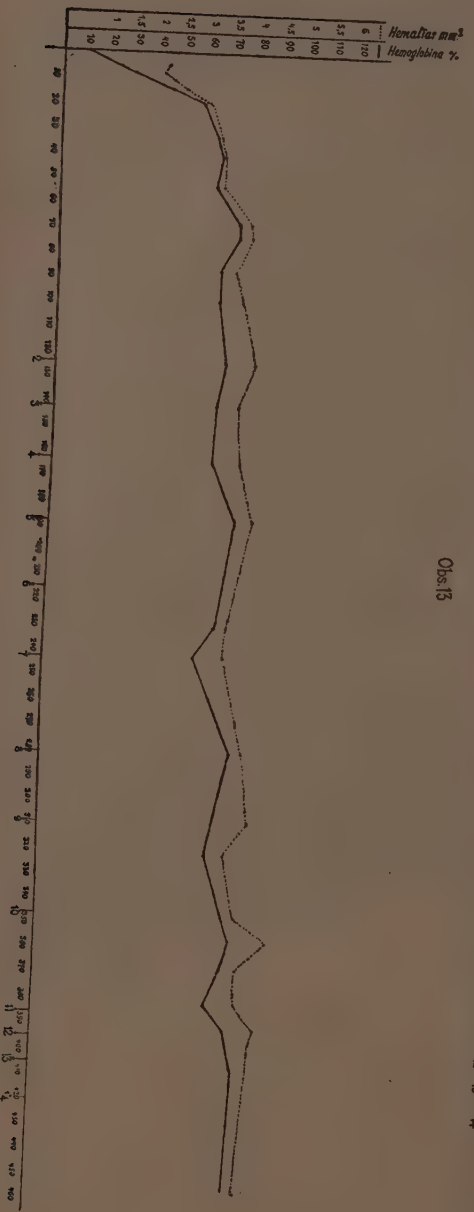
Nos tres ultimos vermifugos, não foram observadas alterações hematicas.

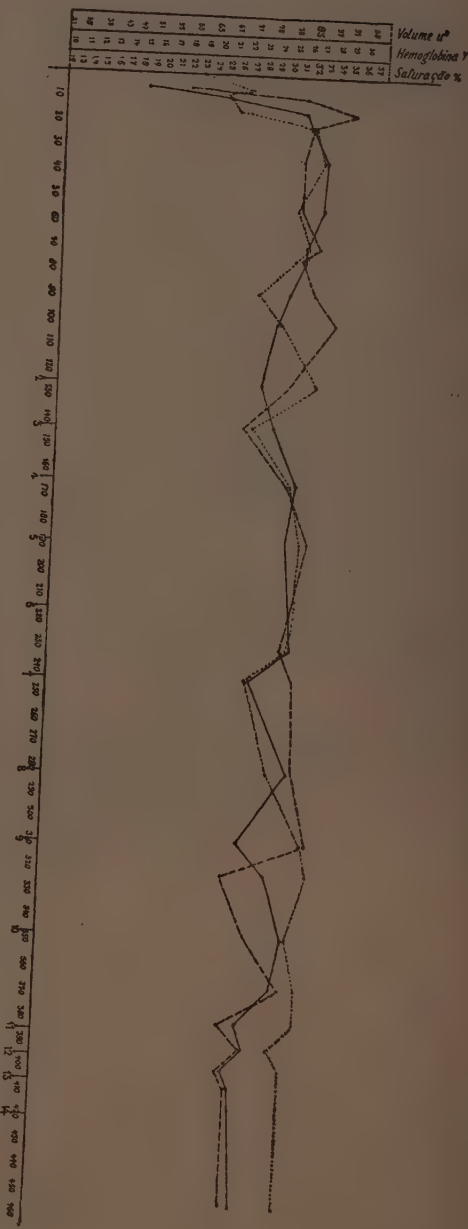
1)—A administração do 3º vermifugo seguido de uma sangria de 50 cc. durante 3 dias consecutivos abaixou a Hb. de 76 para 67 %, sendo que 18 dias mais observou-se já a Hb. em 82 %.

Interpretação

A administração de 0,1 gr. de chloreto ferroso elevou a cifra de Hb. a 50 % após 17 dias de tratamento. Verificou-se neste caso, quaes os saes de ferro efficientes para elevar a taxa de Hb. ou mantel-a em nivel elevado. Não se conseguiu um resultado seguro pelo emprego em tempo curto, dos saes: lactato ferroso, nucleinato de ferro, perchloreto ferrico. Entretanto, os resultados relativos a estes saes, são propensos a indicar uma acção efficiente dos mesmos. Foram constatados efficientes: glycerophosphato ferrico, ferro reduzido (1 gr. diaria), sulphato ferroso ammoniacal. Mostraram-se sem acção: glycerophosphato ferrico por via intramuscular e tambem o sulphato de manganez, chloreto de cobalto e a lecithina.

Quanto á suspensão do tratamento marcial, notou-se neste doente uma grande rapidez do processo anemiante, muito provavelmente devido ao nivel de Hb. onde a experiencia foi feita (em torno de 50 %). Nos casos em que a suspensão do ferro é feita quando a taxa de Hb. é mais alta (70 % ou 80 %), a quéda das cifras hematicas é bem mais lenta que a observada no presente caso. Na administração do tetrachloreto de carbono notou-se um rapido augmento de hematias com quéda do indice de Hb. Este phenomeno é inconstante, pois nos cinco vermifugos administrados só foi observado nos dois primeiros. Notamos que após uma sangria de 150 c.c. repartida em tres dias (50 c.c. por dia) a taxa de Hb de 76 % passou a 67 %, entretanto depois de 18 dias foi verificada a taxa de 82 %,


Hematias mm³
Hemoglobina %


Volume u³
Hemoglobina YY
Saturação %

Obs. 13

que ainda não tinha sido constatada Este facto parece indicar um effeito benefico da sangria nesta phase da regeneração.

Com a taxa de Hb. ainda em 60 %, verificou-se a normalidade quasi completa da resistencia globular, o que demonstra ser o tratamento marcial um continuo para as anomalias observadas com este methodo de pesquiza (ver graphico 4).

OBSERVAÇÃO nº. 13

A. M. — Branca — Masculino — 10 annos.

Observação clinica (11-10-32):—Anda sempre descalço. Geophagia. Mucosas visiveis totalmente descoradas. Pelle pallida. Choque precordial visivel e diffuso. Batimentos dos vasos cervicaes e da aorta na furcula esternal. Sôpro mesosystolico audivel em toda area cardiaca. Tachycardia. Appetite conservado. Baço não palpavel. Figado com limite superior no limite normal e o inferior a um dedo transverso abaixo da reborda costal.

Exame de fezes:—(18-10-32)—Numerosissimos ovos de ascaris e de ancylostomo.

Explicação do graphico

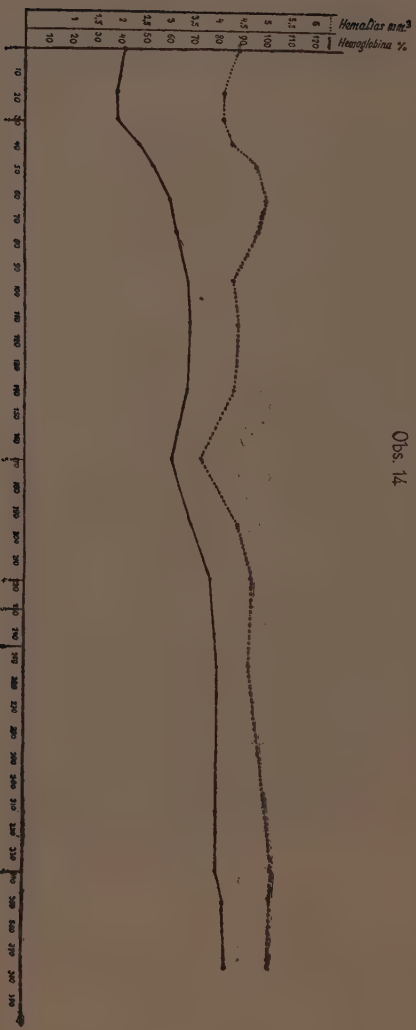
1—Ferro reduzido 3 grs. por dia. Lactato de cobre 15 mgrs. Dieta 4 sem feijão.
2—Augmentou-se a dóse de ferro reduzido para 5 grs. diarias.
3—Diminuiu-se novamente para 3 grs. diarias. Suspendeu-se o lactato de cobre.
4—Reiniciou-se lactato de cobre 15 mgrs. diarios.
5—Suspendeu-se lactato de cobre por apresentar o doente uma intoxicação cuprica (Ictericia, albuminuria, cylindruria, figado augmentado e doloroso). Dieta 5.
6—Suspendeu-se a medicação marcial.
7—Reiniciou ferro reduzido 3 grs. diarias. Dieta 5 com ovos.
8—Suspendeu-se a medicação marcial.
9—Iniciou sulphato manganez 0,1 gr. e chloreto cobalto 0,05 gr. diaria. Sulphato ferroso ammoniacal 1 gr. diaria. Dieta 5 simples. (manganez e cobalto).
10—Suspendeu-se parte da medicação precedente. Lecithina oralmente 1 gr. diaria dissolvida em azeite ou em leite.
11—Suspendeu-se a lecithina. 1º vermifugo (Chenopodio—12 gottas: Tetrachloreto carbono 1,5 gr.).
12—2º vermifugo (Idem).
13—3º vermifugo (Tetrachloreto—1,5 gr.).
14—4º vermifugo (Idem.).

Resultado

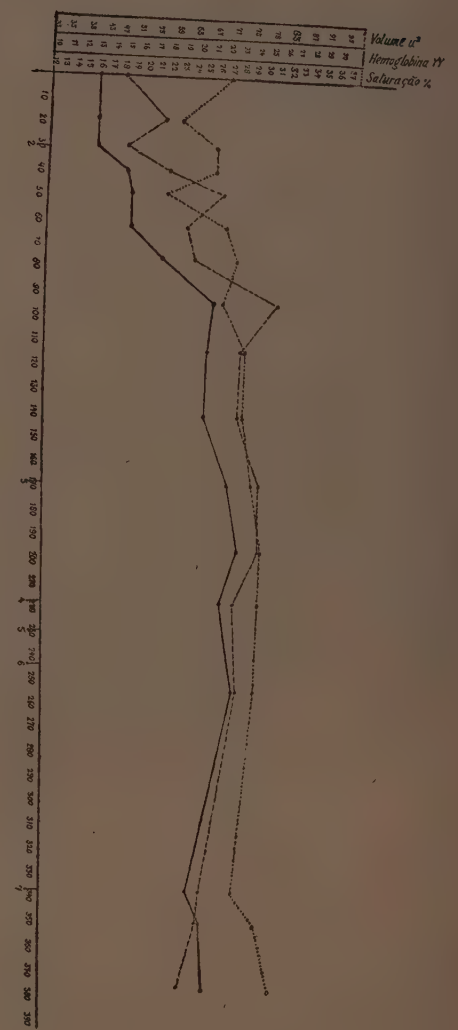
1)—Administração de 3 grs. diarias de ferro reduzido, 15 mgrs. diarias de lactato de cobre, com dieta pobre em ferro.

Após 20 dias de tratamento.

Ht.—Menos de 2,10 para 3,00		Vol.—menos de 57 para 83 uc.
Hb.—10 para 57 %	Indices	Hb.—menos de 15,2 para 26,2 yy.
Hemat.—6 para 25 %		Sat.—23 para 32 %


Hematias mm³
Hemoglobina %

Obs. 14.


Volume u³
Hemoglobina γγ
Saturação %

Mais 20 dias de tratamento a taxa de Hb. alcançou 56 % e ahi estacionou por mais de 6 mezes.

Administração de 5 grs. de ferro reduzido por 15 dias não alterou o quadro sanguineo, o mesmo acontecendo com 0,05 gr. diaria de chloreto de cobalto 0,1 gr. de sulphato de manganez e 1 gr. diaria de lecithina por via oral dissolvidas em azeite ou leite (1 mez e 7 dias).

2)—Administração de vermifugos.

Tres vermifugos de tetrachloreto e chenopodio e um de tetrachloreto não modificaram o aspecto sanguineo.

Interpretação

A juncção de 15 mgrs. diarios de lactato de cobre ás habituaes 3 grs. diarias de ferro reduzido, não modificou o aspecto da regeneração sanguinea. Neste caso notou-se uma rapida normalisação dos indices hematicos, poérm, não muito differente do prazo sempre observados nos outros casos. Este caso suggere que no processo regenerativo a dieta não tem uma apreciavel influencia, pois conseguiu-se uma forte regeneração com uma dieta bastante incompleta (arroz, batata, macarrão, leite), elevando-se a taxa de Hb. a 65 %. De outro lado a administração de uma dieta completa e rica em ferro (dieta habitual mais dois ovos por dia), não elevou a Hb. a um nivel mais alto que o anteriormente observado. A elevação da Hb. de 65 % para 80 %, foi feita gradualmente em tempo muito longo, mostrando-se inefficazes para uma elevação rapida os seguintes medicamentos: chloreto de cobalto, sulphato de manganez, ferro reduzido (5 gr. diarias), e lecithina. Administração de tetrachloreto e chenopodio não provocou alterações sanguineas dignas de nota, a não ser talvez, uma ligeira diminuição dos indices de Hb. e Vol..

A resistencia globular ás soluções hipotonicas normalisou-se no fim do tratamento, o que demonstra uma estructura physico-chimica normal destas cellulas (ver graphico 4).

OBSERVAÇÃO nº 14

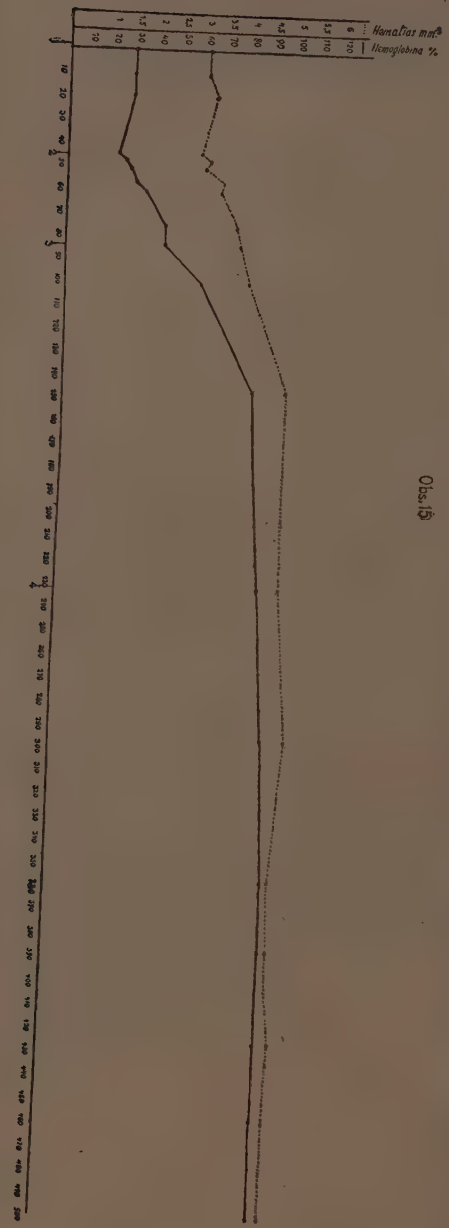
A. C. — Branca — Masculino — 8 annos.

Observação clinica:—Mucosas visiveis descoradas. Ligeiro edema nos membros inferiores. Cephaléa. Cansaço a qualquer pequeno esforço.

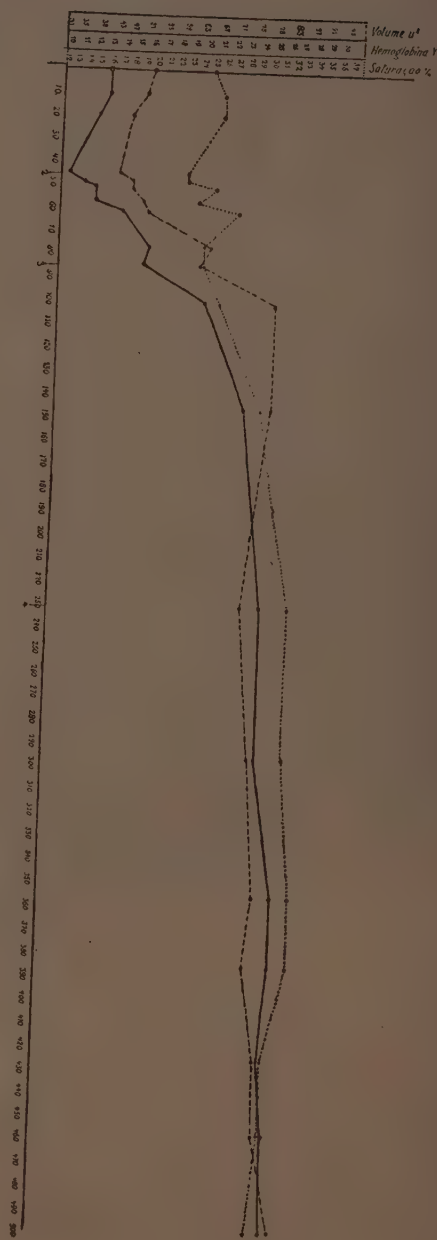
Exame de fezes (29-11-32):—Presença de ovos de ascaris e ancyolstomo.

Explicação do graphico

1—Dieta pobre em ferro.
2—Glycerophosphato de ferro 0,4 p. d. Dieta 4, sem feijão.
3—1º vermifugo. Ess. chenopodio 12 gottas—Tetrachloreto carbono-0,8 c.c. Purgante—Sulphato de sodio. Dieta 5.
4—2º vermifugo. Tetrachloreto de carbono—1 c.c. Purgante—Limonada purgativa.
5—3º vermifugo. Tetrachloreto de carbono—1,2 c.c. Purgante—Limonada purgativa.
6—4º vermifugo. Tetrachloreto carbono—1,2 c.c. Purgante—Limonada purgativa.
7—5º vermifugo. Ess. chenopodio 10 gottas. Tetrachloreto carbono 1 c.c. Purgante—Sulphato sodio.


Hematias mm³
Hemoglobina %

Obs. 15


Volume u³
Hemoglobina YY
Saturação %

Resultado

1)—Administração de 0,4 gr diaria de glycerophosphato ferrico com dieta pobre em ferro.

Após 2 mezes e 5 dias.

Ht.—4,10 para 4,35 Vol.—49 para 80 uc.
Hb.—38 para 68 %. Indices Hb.—12,9 para 21,6 γγ.
Hemat.—20 parra 35 % Sat.—26 para 27 %

2)—Sem medicação marcial e com dieta pobre em ferro.
Não se observou alterações hematicas durante 1 mez.
3)—Administração de vermifugos.
Dois vermifugos mixtos (tetrachloreto e chenopodio) e tres de tetrachloreto de carbono, não modificaram apreciavelmente o quadro sanguineo, a não ser em uma pequena diminuição dos indices de Vol. e de Hb.

Interpretação

A administração de um sal ferrico, mostrou-se efficaz na dóse de 0,4 gr. diarios. Neste caso, que apresentava a cifra de hematias quasi normal, observou-se que os indices hematicos não alcançam rapidamente a normalidade. Uma dieta pobre em ferro durante o prazo de 1 mez não alterou o quadro sanguineo, o mesmo acontecendo na administração de 3 vermifugos (talvez ligeira diminuição dos ind. de Vol. e Hb.).

OBSERVAÇÃO nº 15

Arnaldo — Mestiço — Masculino — 25 annos.
Obs. clinica (7-4-33):—Doente ha 2 mezes. Tonteiras, cephaléa. Mucosas visiveis descoradas. Baço e figado não augmentados de volume.
Exame de fezes (4-5-33):—Presença de numerosos ovos de ancylostomo.
R. Wassermann (22-5-33)—Negativa.

Explicação do graphico

1—Dieta pobre em ferro.
2—Dieta pobre em ferro com sal mixto (sulphato ferroso ammoniacal 5 % com chloreto sodio). Nesta porcentagem com a alimentação diaria fazia-se o doente ingerir 0,6 gr. do sal de ferro.
3—Suspendeu-se dieta com sal mixto. Dieta 5. Sulphato ferroso ammoniacal 0,6 gr. p. d.
4—Diminuiu-se a dóse do sal precedente para 0,3 gr. por dia.

Resultado

1)—Administração de sulphato ferroso ammoniacal 0,6 gr. diarias com dieta habitual.

Após 3 mezes de tratamento.

Ht.—3,40 para 4,88		Vol.—50 para 78 uc.
Hb.—30 para 83 %	Indices	Hb.—12,2 para 23,4 yy.
Hemat.—17 para 38 %		Sat.—24 para 30 %

Após 2 mezes de tratamento a resistencia das hematias as soulções salinas hipotonicas era completamente normal. (Ver graphico).

2)—Administração de dieta com chloreto de sodio misturado a sulphato ferroso ammoniacal (5 %). Dieta pobre em ferro.

Após 1 mez de tratamento.

Ht.—2,90 para 3,70		Vol.—45 para 65 uc.
Hb.—22 para 43 %	Indices	Hb.—10,4 para 16 yy.
Hemat.—13 para 24		Sat.—23 para 25 %

Reticulose maxima 18 % no 7º dia de tratamento.

3)—Periodo sem administração de ferro, com dieta pobre em ferro.

Após 45 dias verificou-se uma diminuição dos Inds. de Vol. e de Hb.

Interpretação

A permanencia durante 1 mez e meio sem medicação marcial e em dieta incompleta, não provocou grandes alterações sanguineas, observando-se sómente uma discreta quéda dos inds. de Hb. e de Vol.

Administração de uma dieta incompleta preparada com chloreto de sodio misturado a sulphato ferroso ammoniacal (5 %), provocou, após um mez, uma elevação da Hb. a 43 %, e a elevação de todos os indices hematicos. Observou-se entretanto, que a regeneração se processou com uma intensidade menor que a observada commummente.

Administração de 0,6 grs. de sulphato ferroso ammoniacal com dieta commum, elevou a taxa de Hb. a 83 %, em 3 mezes de tratamento, conservando este nivel durante mais 2 mezes e meio. A diminuição da dóse para 0,3 gr. diarias, conservou este aspecto por mais 7 mezes.

Após 2 mezes de tratamento a resistencia das hematias ás soluções hypotonicas era inteiramente normal (ver graphico 4).

OBSERVAÇÃO nº 16

C. S. — Branca — Masculino — 12 annos.

Obs clinica (5-3-33):—Queixa-se de cansaço ao menor esforço. Perversões alimentares. Mucosas visiveis completamente descoradas. Edema dos membros inferiores. Tachycardia. Sôpro mesosystolico. Baço e figado augmentados de volume.

Exame de fezes (6-5-33)—Numerosos ovos de ancylostomo, ascaris e tricocephalo. Presença de anguilulas.

Explicação do graphico

1—Ferro reduzido 3 grs. p. d. Dieta 5.
2—Suspendeu-se o tratamento.
3—Ferro reduzido 3 grs. p. d.
4—Suspendeu-se o tratamento.
5—1º vermifugo (Chenopodio, 15 gottas). Dieta 4.
6—2º vermifugo (Thymol, 3 grs.).
7—3º vermifugo (Thymol, 4 grs.).
8—4º vermifugo (Idem).
9—Iniciou sulphato ferroso ammoniacal 1 gr. diaria.
10—Transfusão de sangue—90 c.c. O doador foi o doente Benjamin, cujas caracteristicas sanguineas eram as seguintes:—

Hmt.—3.240.000 mmc.		Vol.—49 uc.
Hb.—32 %—4,4 grs.	Indices	Hb.—13,6 yy
Hemat.—16 %		Sat.—27,5 %

Este aspecto sanguineo de uma anemia hypochromica, microcytica é o encontrado sempre nos casos graves de ancylostomose.

A injecção de um sangue doente não provocou nenhuma reacção durante ou após a prova.

11—5º vermifugo (Thymol, 4 grs.).
12—6º vermifugo (Idem).
13—7º vermifugo (Idem).
14—8º vermifugo (Tetrachloreto, 1,5 gr.).

Resultado

1—Administração de 3 grs. diarias de ferro reduzido, com dieta habitual. Observação 1 mez e 10 dias após o inicio do tratamento. (Administrou-se o ferro durante 21 primeiros dias).

Ht.—0,90 para 3,41		Vol.—67 para 79 uc.
Hb.—11 para 58 %	Indices	Hb.—16,7 para 23,5 yy
Hemat.—8 para 27 %		Sat.—25 para 30 %

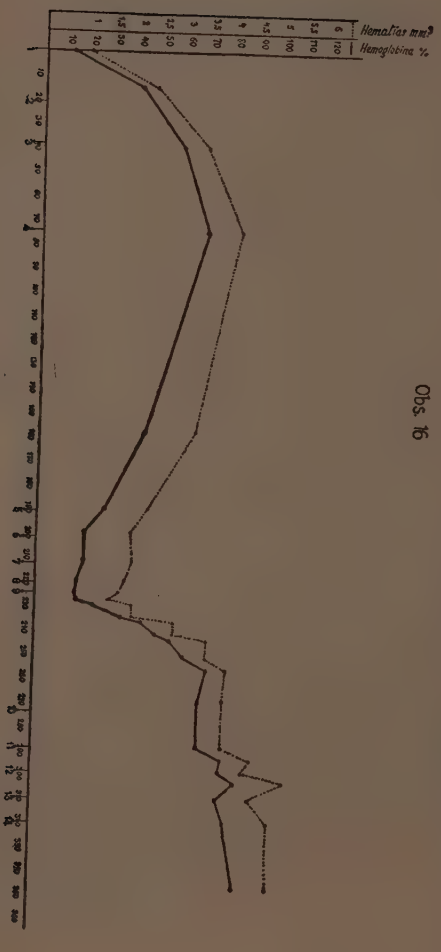
Novamente uma administração da mesma dóse de ferro reduzido e 1 mez depois a Hb. elevara-se para 69 %.

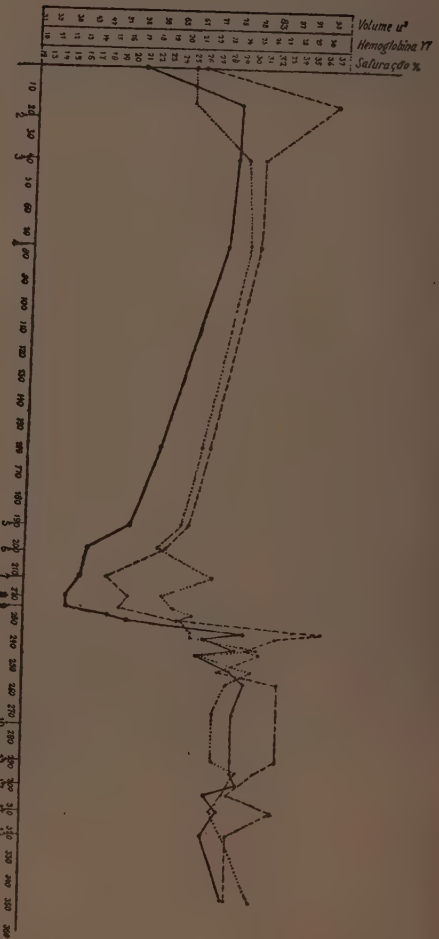
Administração de 1 gr. diaria de sulphato ferroso ammoniacal com dieta sem carne.

Após 1 mez de tratamento.

Ht.—1,73 para 4,00		Vol.—52 para 86 uc.
Hb.—16 para 72 %	Indices	Hb.—12,7 para 24,9 yy.
Hemat.—9 para 34 %		Sat.—24 para 29 %.

Reticulose maxima 35 % no 5º dia de tratamento.


Hematias mm³
Hemoglobina %


Volume u³
Hemoglobina YY
Saturação %

Obs. 16

2—Administração de vermifugos.

Administração de um vermifugo de chenopodio (sem administração de ferro) e tres de thymol, produziram uma diminuição da quéda dos globulos e uma baixa bastante rapida dos indices de Hb. e de Vol.

A administração de tres vermifugos de thymol (com administração de ferro) produziram um augmento do numero de globulos (na segunda administração de thymol observou-se um augmento de 1 milhão de globulos, quatro dias depois da medicação).

3)—Sem medicação marcial. Dieta habitual e dieta sem carne no ultimo mez de observação.

Após 5 mezes.

Ht.—4,15 para 1,73		Vol.—77 para 52 uc.	
Hb.—69 para 16 %		Indices	Hb.—22,9 para 12,7 yy
Hemat.—32 para 9 %			Sat.—30 para 24 %

4)—Transfusão de sangue no periodo de estacionamento do nivel da taxa de Hb.

Transfusão de 90 c.c. de um sangue de ancylostomado grave. Não se observou alterações sanguineas 15 dias após a prova.

Interpretação

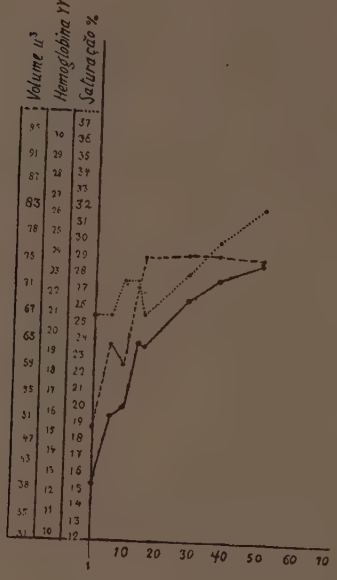
Administração de 3 grs. diarias de ferro reduzido com dieta habitual, elevou a taxa de Hb. de 11 a 58 %, verificando-se que após a suspensão do medicamento a Hb. elevou-se ainda de 18 %, em 25 dias.

Administração de 1 gr. de sulphato ferroso ammoniacal com dieta sem carne elevou a taxa de Hb. de 16 a 70 %, em 1 mez de tratamento, estacionando neste nivel por mais um mez.

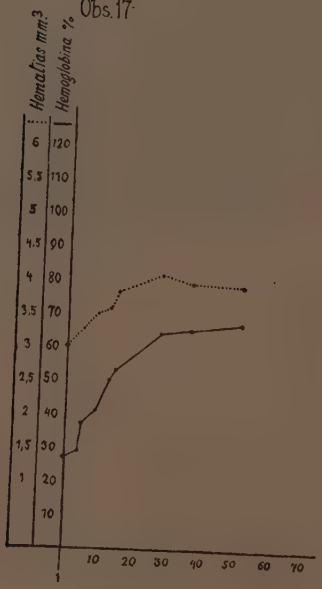
A transfusão de 90 c.c. de sangue de ancylostomado, neste periodo de estacionamento, não alterou o quadro sanguineo, emquanto que com administração de tres vermifugos de thymol, verificou-se um augmento rapido dos globulos (1 milhão por mmc. em 4 dias) e uma ligeira quéda dos Ind. de Hb. e de Vol.

A suspensão do ferro com dieta habitual, provocou um decrescimo progressivo de todas as cifras sanguineas. A administração no fim deste periodo de um vermifugo de chenopodio e tres de thymol, provocaram todos elles, uma diminuição da quéda do numero de globulos e uma baixa accentuada dos Inds. de Vol. e de Hb. Verificou-se nesse caso, que mesmo 5 mezes após a suspensão do ferro as cifras hematicas não haviam decrescido até alcançar o nivel inicial ao tratamento.

Exames hematologicos executados diariamente, mostraram varios factos interessantes, concernentes á detalhes no processo de neo-formação hematica provocada com a administração de ferro, que haviam em outros casos passados desapercebidos. Observamos que a elevação da taxa de Hb. e do Ind. de Hb., tal como é verificado commummente, é constante e progressiva, ao contrario entretanto, acontece com o Ind. de Vol. e com o numero de hematias, cuja elevação se dá de modo nitidamente escalonado. Este aspecto escalonado, parece depender de dois processos que agem em sentidos contrarios. Assim, observou-se logo no inicio da regeneração uma quéda pouco accentuada, porém bem contro-


Volume u³
Hemoglobina γγ
Saturação %
10 20 30 40 50 60 70

Obs. 17


Hematias mm³
Hemoglobina %
6 5,5 5 4,5 4 3,5 3 2,5 2 1,5 1
120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
10 20 30 40 50 60 70

lada, do numero de globulos, quéda esta que precedeu a um augmento nitido. Em seguida, verificou-se uma permanencia do numero de globulos a que se seguiu um outro nitido augmento. Esta diminuição e permanencia, nós as interpretamos como provocadas por uma destruição globular. Portanto, se assim é, uma destruição globular precede sempre a uma néo-formação, e este phenomeno vae se reproduzindo com intensidade cada vez menor até que o numero de globulos estaciona definitivamente. Dahi em deante, a regeneração sanguinea se faz com muita lentidão, ou mesmo não se faz, constituindo este periodo, uma phase particular na regeneração hematica. A observação hematologica demonstra nesse periodo, que as hematias circulantes tem dimensões e colorabilidade normaes e como o inicio dessa phase coincide com o desapparecimento das hematias degeneradas pre-existéntes, procuramos verificar se a inoculação de um sangue degenerado (no sentido de hypochromia e microcytose) podesse trazer algum beneficio, accelerando o processo regenerativo. Fizemos uma transfusão de 90 c.c. de sangue proveniente de um doente ancylostomado, não tendo verificado, entretanto, nenhuma regeneração apreciavel. Se bem, que o resultado desta experiencia possa ser devido á pequena quantidade de sangue transfusado, nós preferimos interpretal-a, como uma indicação de que a néo-formação hematica nessa anemia, seja condicionada ainda por factores outros que a simples destruição das hematias microcyticas e hypochromicas pre-existentes ao tratamento.

OBSERVAÇÃO nº 17

A. J. R. — Branca — Masculino — 35 annos.

Obs. clinica (10-5-33):—Doente ha um anno. Mucosas visiveis descoradas. Ligeiro edema dos membros inferiores. Cephaléa e tonteiras. Figado e baço augmentados de volume.

Exame de fezes (10-5-33)—Presença de ovos de ancylostomo e ascaris.

(24-5-33)—Numerosos ovos de ancylostomos e ovos de ascaris.

Reacção de Weber—Fortemente positiva.

Reacção de Wassermann (22-5-33)—Negativa.

Temperatura maxima observada durante a hospitalisação—37,8º.

Explicação do graphico

1—Sulphato ferroso ammoniacal 0,6 gr. p. d. Dieta 5.

Resultado e interpretação

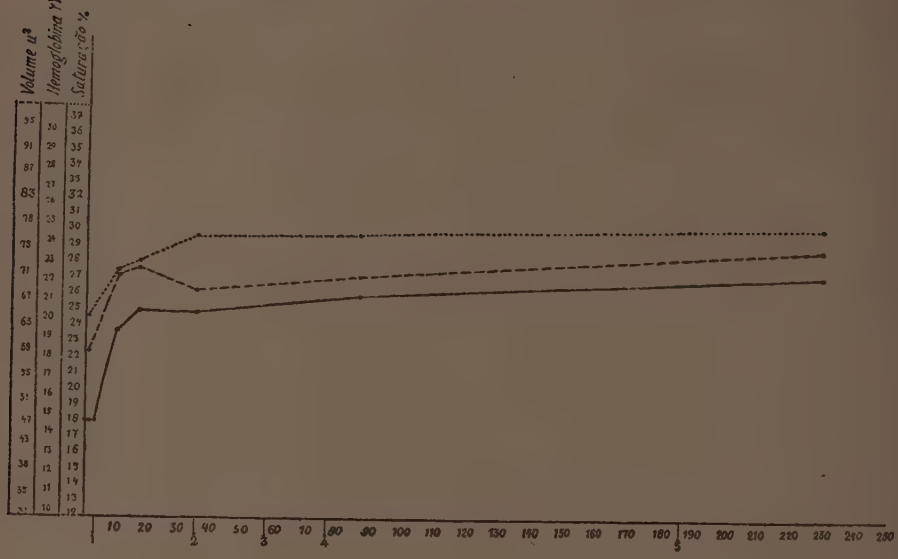
1)—Administração de 0,6 gr. diarias de sulphato ferroso ammoniacal com dieta habitual.

Após 28 dias de tratamento.

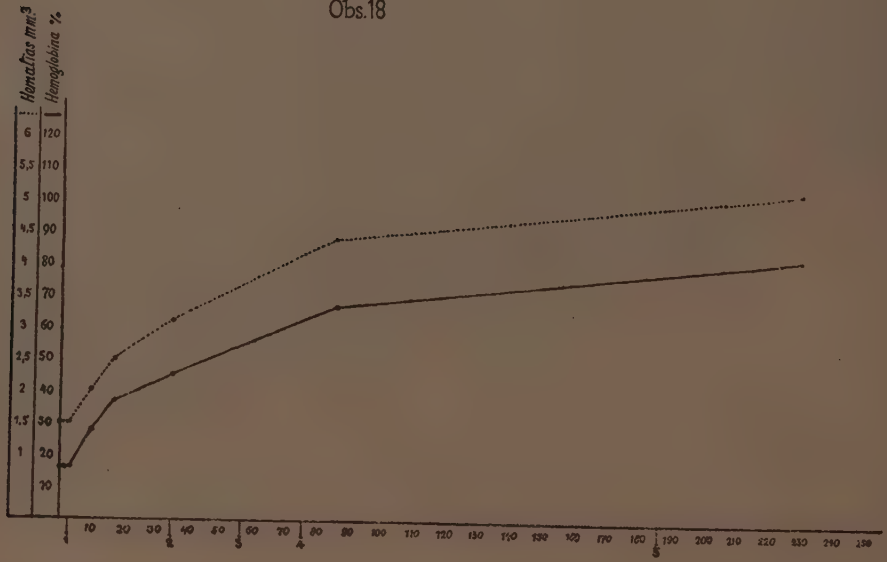
Ht.—2,98 para 4,07	Vol.—49 para 76 uc.
Hb.—27 para 64 %	Indices Hb.—12,4 para 21,6 yy
Hemat.—14 para 31 %	Sat.—25 para 28 %

Reticulose maxima 26 % no 13º dia de tratamento.

Este sal de ferro mostrou-se perfeitamente efficaz. E' a anotar, que a re-


Volume u³
Hemoglobina %
Saturação %

Obs.18


Hematias mm³
Hemoglobina %

ticulose maxima appareceu tardiamente, pois com ferro reduzido, ella se verifica do 5º ao 8º dia.

Por ter exigido alta, não foi administrado a este doente a medicação desinfestantes. A permanencia dos helminthos provocou novamente uma anemia, pois um anno após o paciente nos procurou novamente. O exame hematologico feito em 6-10-34, portanto, um anno e tres mezes após a sua sahida do hospital, revelou uma taxa de Hb. de 30 %.

E' a anotar que o ferro foi administrado durante algum tempo após a sahida do hospital, podendo-se calcular em um anno o tempo de acção do processo anemiante.

OBSERVAÇÃO nº. 18

Charneca — Branca — Masculino — 55 annos.

Obs. clinica (13-6-33):—Mucosas visiveis descoradas. Febre intensa. Ligeiro edema dos membros inferiores. Sôpro mesosystolico audivel em toda area cardiaca. Baço palpavel.

Exame de fezes 15-6-33:—Numerosissimos ovos de ascaris e de ancylostomo.

Exame de sangue (Pesquiza de hematozoario)—Presença de aneis de Plasmodium falciparum.

Explicação do graphico

1—Sulphato ferroso ammoniacal 0,4 gr. diarias. Chlorhydrato quinino 2 grs. Dieta 4 sem feijão.
2—Augmentou-se a dóse do sal precedente para 0,8 por dia.
3—Clinicamente curado da malaria. Primeiro accesso febril de uma pneumonia lobar. Suspendeu-se o quinino. Administrou-se as drogas indicadas para o caso.
4—Curado da pneumonia.
5—Dieta 5.

Resultado e interpretação

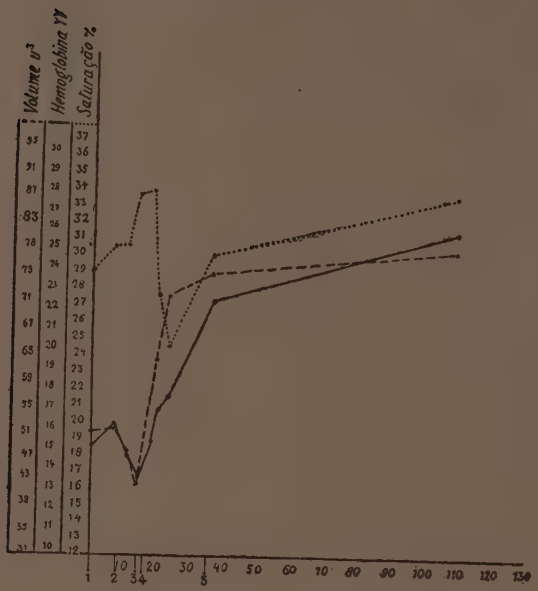
1)—Administração de 0,4 gr. diarias de sulphato ferroso ammoniacal com dieta pobre em ferro.

Após um mez de tratamento.

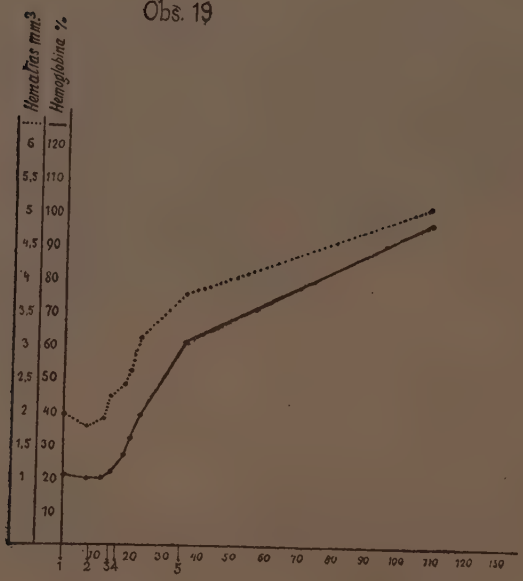
Ht.—1,50 para 3,10		Vol.—59 para 68 uc.
Hb.—16 para 45 %	Indices	Hb.—14,4 para 20 yy.
Hemat.—9 para 21 %		Sat.—24 para 29 %.

Augmentou-se a dóse para 0,8 gr. diarias e 2 mezes depois a taxa de Hb. já se encontrava em 67 %, mesmo na intercorrencia de uma grave pneumonia lobar.

Neste caso evidenciou-se que a administração de ferro regenera a anemia ancylostomotica mesmo com uma dieta incompleta e na intercorrencia de malaria de pneumonia. Evidentemente, em virtude destas duas ultimas molestias foi admi-


Volume u³
Hemoglobina %
Saturação %
1 2 3 4 5 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130

Obs. 19


Hematias mm³
Hemoglobina %
1 2 3 4 5 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130

nistrado quinino e os medicamentos symptomaticos para a citada affecção respiratoria.

Verificou-se tambem, que as proteinas totaes do plasma augmentam com a regeneração sanguinea (De 6,5 % a 7,3 %).

Após 2 mezes de tratamento marcial, quando a taxa de Hb. se encontrava ainda em 67 %, observou-se uma grande melhora das hematias, constatada no methodo de resistencia globular (ver graphico 4).

OBSERVAÇÃO nº 19

Ismar — Branca — Feminino — 18 annos.

Obs. clinica (18-10-33):—Cephaléa. Edema dos membros inferiores face e palpebras. Tonteiras. Zumbido na cabeça. Cansaço. A doença actual iniciou-se ha um anno, sendo que ha 15 dias, a «inchação» invadiu todo o corpo. Mucosas visiveis inteiramente descoradas. Tachycardia. Sôpro mesosystolico audivel em toda aréa cardiaca. Baço e figado não augmentados de volume.

Exame de fezes (1-11-33):—Presença de ovos de ascaris e numerosissimos ovos de ancylostomo.

Explicação do graphico

1—Dieta 4, sem feijão.
2—1º vermifugo (Chenopodio. 25 gottas—Tetrachlorelo 3 c.c.). Eliminou 1.500 ancylostomos.
3—Iniciou sulphato ferroso ammoniacal, 1 gr. diaria.
4—2º vermifugo (Idem).
5—3º vermifugo (Tetrachloreto 3 grs.

Resultado

1)—Administração de 1 gr. diaria de sulphato ferroso ammoniacal com dieta pobre em ferro.

Após 20 dias de tratamento (com um vermifugo mixto administrado no 2º dia de tratamento.

Ht.—2,23 para 3,77	Vol.—40 para 74 uc.
Hb.—22 para 61 %	Indices Hb.—13,4 para 22,3 yy.
Hemat.—9 para 28 %	Sat.—33 para 30 %.

Reticulose maxima 12 % no 6º dia de tratamento.

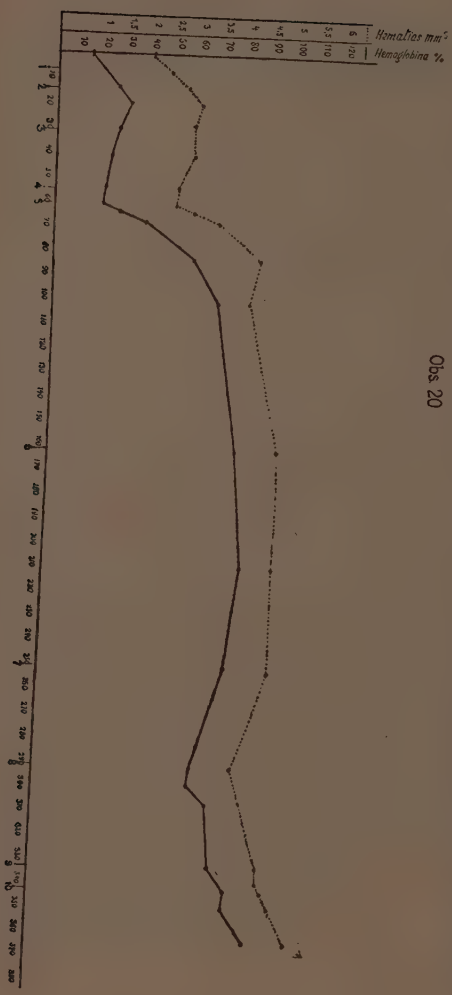
2)—Administração de vermifugos.

1º vermifugo (25 gottas de chenopodio e 3 c.c. de tetrachloreto).

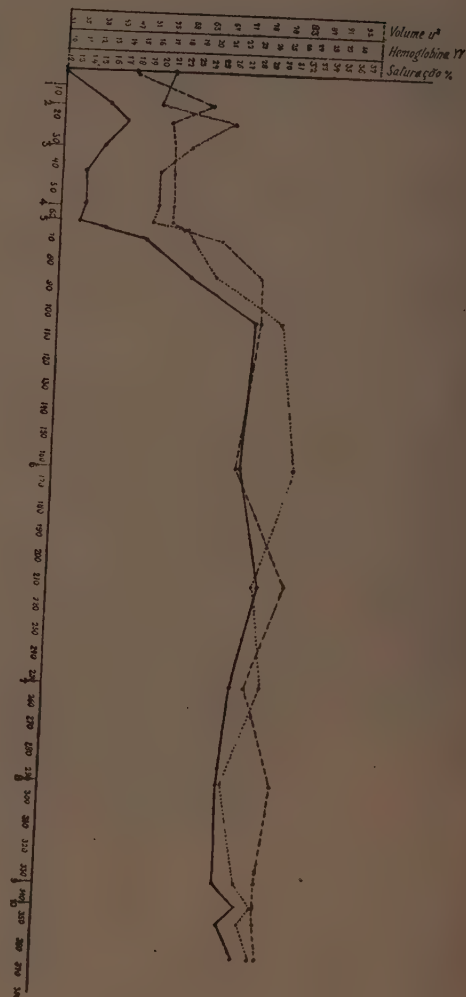
Seis dias depois da administração.

Ht.—1,72 para 2,23	Vol.—52 para 40 uc.
Hb.—20 para 22 %	Indices Hb.—16 para 13,4 yy.
Hemat.—Permaneceu em 9 %	Sat.—30 para 33 %

Verificou-se uma ligeira diminuição da reticulocytose.


Hematias mm³
Hemoglobina %

Obs. 20


Volume u³
Hemoglobina γγ
Saturação %

Quanto ao 2º e ao 3º vermifugo, não se poude verificar uma acção sobre o sangue.

Interpretação

Administração do 1º vermifugo mixto (tetrachloreto e chenopodio), provocou rapidamente um augmento do numero de globulos e uma quéda muito pronunciada dos Inds. de Vol. e de Hb. A primeira phase do periodo de regeneração pelo sulphato ferroso ammoniacal, traduziu-se pela elevação habitual das cifras sanguineas, notando-se entretanto, uma reticulocytose maxima muito baixa (12 %). As curvas na segunda phase de regeneração, ao contrario do que acontece em alguns casos, não foram caracterisadas por um «plateau», mais sim por uma elevação rapida, sendo que após 3 mezes de tratamento, o aspecto sanguineo era normal. Neste caso a associação do ferro aos vermifugos, foi bastante benefica pela maior rapidez com que se alcançou a normalidade sanguinea.

OBSERVAÇÃO nº 20

Benedicta — Branca — Feminino — 10 annos.

Obs. clinica (24-7-33):—Mucosas visiveis descoradas. Pelle pallida. Edema pronunciado dos membros inferiores e face. Geophagia. Sôpro mesosystolico audivel em todo thorax. Batimento dos vasos do pescoço. Inappetencia. Figado e baço não augmentados de volume.

Exame de fezes 29-7-33:—Numerosos ovos de ancylostomo.

Explicação do graphico

1—Iniciou sulphato ferroso ammoniacal, 1 gr. diaria. Dieta 5.
2—Suspendeu-se a medicação precedente.
3—Iniciou dieta preparada com chloreto de sodio misturado a sulphato ferroso ammoniacal (10 %). A doente não se alimentou bem neste periodo.
4—Suspendeu-se a dieta precedente. Dieta 5, sem carne. Iniciou 1 gr. diaria de cholesterina dissolvida em azeite ou em leite.
5—Suspendeu-se a medicação anterior. Iniciou sulphato ferroso ammoniacal na dóse de 1 gr. diaria.
6—Diminuiu-se a dóse para 0,2 gr. por dia.
7—Diminuiu-se a dóse para 0,05 gr. por dia.
8—Augmentou-se a dóse para 1 gr. diaria.
9—1º vermifugo (Tetrachloreto carbono—1,5 c.c.). Eliminou 727 ancyl.
10—2º vermifugo (Idem). Eliminou 3 ancylostomos.

Resultado

1)—Sulphato ferroso ammoniacal 1 gr. diaria com dieta sem carne. Após 1 mez e 10 dias.

Ht.—2,52 para 4,10 — Vol.—56 para 76 uc.
Hb.—20 para 69 % — Indices Hb.—10,9 para 23,2 yy.
Hemat.—16 para 31 % — Sat.—19 para 30 %

Mais 2 mezes e a taxa de Hb. já era de 78 %.

Mesmo sal na dóse de 0,2 gr. diarias manteve o quadro sanguineo por mais 3 mezes, emquanto que na dóse de 0,05 gr. em um mez, observou-se uma baixa de Hb. (65 %). Novamente administração de 1 gr diaria e constatou-se uma volta do quadro sanguineo ao nivel verificado no exame anterior.

Após 5 mezes de tratamento observou-se uma nitida modificação da resistencia globular, que se approximam bastante do aspecto normal (Ver graphico).

2)—Administração durante 22 dias de uma dieta preparada com chloreto de sodio misturado a sulphato ferroso ammoniacal (10 %) não provocou nenhuma acção sobre o sangue, cujo aspecto foi se degenerando.

3)—Adm. de 1 gr. diaria de cholesterina dissolvida em leite ou em azeite.

4)—Adm. de vermifugos.

1º vermifugo—Tetrachloreto 1,5 c.c.

Oito dias após não se observou nenhuma nitida alteração sanguinea.

2º vermifugo—Idem.

19 dias após observou-se um augmento de 500.000 hematias por mmc., com permanencia dos indices hematicos.

Durante cinco dias não se observou acção sobre o metabolismo sanguineo.

Interpretação

Administração de sulphato ferroso ammoniacal (1 gr. diaria) com dieta completa, durante 7 dias, produziu uma regeneração do typo geralmente observado, elevando a Hb. de 14 a 30 % mesmo após 6 dias da suspensão da droga. Administração durante 22 dias de uma dieta com chloreto de sodio misturado a sulphato ferroso ammoniacal (10 %), não provocou regeneração alguma, não impedindo mesmo a diminuição progressiva das cifras hematicas. Bastante importante é anotar, que a doente neste periodo esteve com uma inappetencia marcada, recusando-se muitas vezes a ingerir qualquer alimento. No curto prazo de cinco dias a administração de 1 gr. diaria de cholesterina não teve acção sobre o sangue. Novamente a administração de 1 gr. diaria de sulphato ferroso ammoniacal, agora com uma dieta sem carne, elevou em 3 mezes a Hb. a 78 %. A diminuição da dóse para 0,2 gr. diarios manteve esta cifra por mais 3 mezes, entretanto, uma maior diminuição para 0,05 gr. diaria no fim de um mez não havia conseguido manter o aspecto do sangue. (Hb. 65 %). Novamente 1 gr. diaria e 1 mez e meio depois as cifras retornaram as observadas no exame anterior. A normalização da resistencia das hematias ás soluções hypotonicas, mostra que ellas são formadas por este tratamento com caracteres physico-chimicos-normaes (ver graphico 4).

A administração do primeiro vermifugo, que eliminou 727 ancylostomos, não provocou depois de 8 dias nenhuma alteração sanguinea apreciavel, e o segundo vermifugo, que eliminou sómente 3 ancylostomos, já seis dias após provocou um augmento de 250.000 hematias por mmc. e 19 dias após o augmento já era de 500.000 mmc., com a permanencia dos indices hematicos.

OBSERVAÇÃO nº 21

D. P. — Branca — Masculino — 45 annos.

Obs. clinica (1-8-33):—Doente ha 8 mezes. Dôres estomacaes. Vomitos alimentares frequentes. Sensação de fraqueza geral. Mucosas visiveis muito descoradas.

Exame de fezes (1-8-33):—Numerosos ovos de ancylostomo e tricocephalo.

Exame radiologico do estomago (1-8-33):—Ptose gastrica consideravel. Não ha deformações dos contornos da imagem do estomago. Esvasiamento gastrico normal.

Explicação do graphico

1—Dieta 5 com sal mixto (Chloreto sodio—90 Sulphato ferroso ammoniacal—10).

2—Dieta 5 simples. Sulphato ferroso ammoniacal 1 gr. p. d.

Resultado e interpretação

1)—Administração de 1 gr. diaria de sulphato ferroso ammoniacal com dieta habitual.

Após 2 mezes de tratamento.

Ht.—2,22 para 4,31	Vol.—54 para 74 uc.
Hb.—22 para 78 %	Indices Hb.—13,5 para 25.
Hemat.—12 para 32 %	Sat.—25 para 33 %

Administração pelo curto prazo de 7 dias de uma dieta preparada com chloreto de sodio contendo 10 % de sulphato ferroso ammoniacal, não modificou o aspecto sanguineo. Mostrou-se bastante efficaz a administração diaria de 1 gr. do mesmo sal.

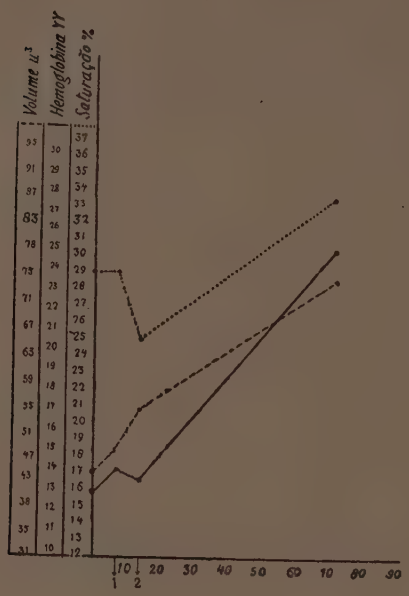
OBSERVAÇÃO nº 22

O. J. C. — Branca — Masculino — 8 annos.

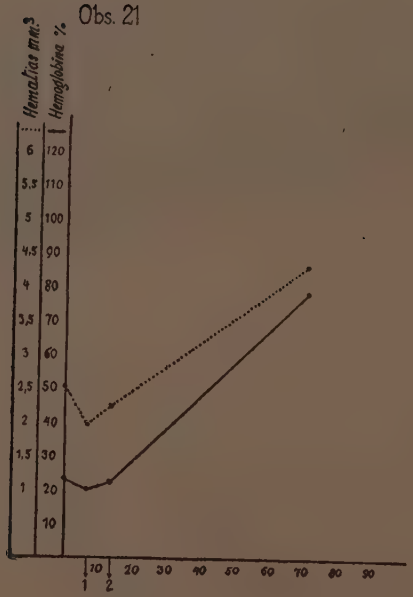
Obs. clinica (14-8-33):—Cephaléa. Mucosas visiveis descoradas. Edema das palpebras e membros inferiores. Figado e baço não augmentados de volume. Esternalgia, tibialgia, ganglios cervicaes e inguino-cruraes augmentados de volume.

Exame de fezes (15-8-33):—Presença de ovos de Tricocephalo e numerosos Ancylostomos.

Reacção de Stern:—Positiva.


Volume u³
Hemoglobina VV
Saturação %
10 20 30 40 50 60 70 80 90
1 2

Obs. 21


Hematias mil.³
Hemoglobina %
10 20 30 40 50 60 70 80 90
1 2

Explicação do graphico

1—Sulphato de cobre 0,01 p. d (Sulph. cobre 0,005 Lactose 0,25 T. 2. p. d.) Dieta 5.
2—Suspendeu-se o sulphato de cobre. Limonada purgativa 1/2 dóse. Até o 24º dia de tratamento administrou-se duas colheres de chá por dia de limonada purgativa.
3—Limonada purgativa 1/2 dose.
4—Suspendeu-se a limonada purgativa. Sulphato ferroso ammoniacal 1 gr. p. d.
5—Interrompeu-se o sulph. ferroso ammoniacal.
6—Recomeçou sulphato ferroso ammoniacal 1 gr. p. d.
7—Diminuiu-se a dóse para 0,2 gr. diarias.
8—Diminuiu-se a dóse para 0,05 gr. diarias.
9—Augmentou-se a dóse para 1 gr. diaria.
10—1º vermifugo (Tetrachloreto carbono—1,2 c.c.). Eliminou 1.022 ancyl.
11—2º vermifugo (Idem). Eliminou 3 ancyl.

Resultado

1)—Sulphato ferroso ammoniacal 1 gr. diaria com dieta habitual.
Após 27 dias de tratamento.

Ht.—2,53 para 4,25		Vol.—45 para 82 uc.
Hb.—20 para 74 %	Indices	Hb.—10,9 para 24 yy.
Hemat.—11 para 35 %		Sat.—24 para 29 %

O mesmo sal na dóse de 0,2 gr. diarias manteve durante tres mezes o aspecto sanguineo (Hb. em volta de 78 %); na dóse de 0,05 gr. em um mez já observou-se ligeira quéda da Hb. (para 70 %).

2)—Administração de vermifugos.

1º vermifugo (Tetrachloreto—1,2 c.c.)—10 dias após observou-se um augmento de 600.000 hematias por mmc. e ligeira diminuição dos inds. de Vol. de Hb.

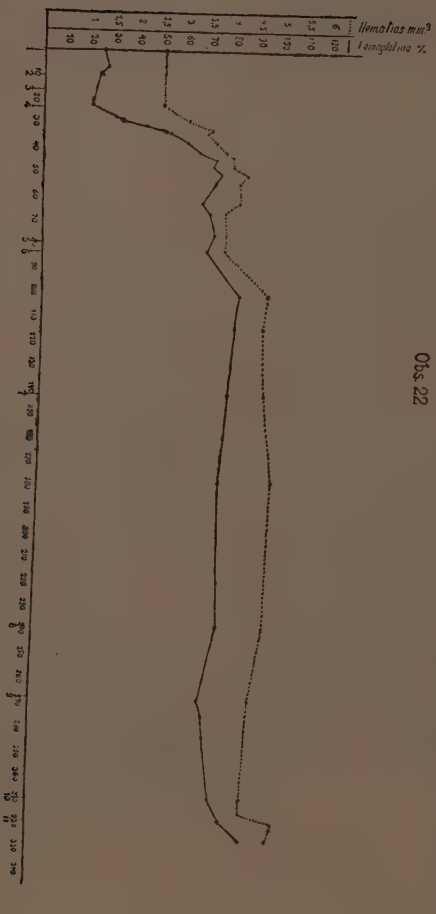
No 2º vermifugo (Idem), nada se observou quanto ao aspecto sanguineo.

3)—Sulphato de cobre 10 mgrs. diarios, antes de qualquer medicação.

Observou-se ligeira quéda dos inds. de Hb. e de Vol. A administração de purgativos não teve nenhuma acção particular sobre o sangue, notando-se apenas uma progresssiva diminuição dos indices acima, provavelmente ainda porvocada pelo sulphato de cobre.

4)—Acção do tratamento marcial sobre a resistencia globular.

Antes do tratamento pelo ferro a curva de resistencia globular, segundo processo descripto anteriormente, era a encontrada habitualmente nos casos de ancylostomose. Traduzia-se por uma diminuição da porcentagem de hematias hemolysadas com determinada solução hypotonica (de 70 a 80 % a 30 % na sol. 3,8 º/ºº), e por um alargamento da curva para direita, denotando uma maior quantidade de hematias resistentes (microcytos). No 4º dia de medicação um augmento da quantidade de hemoglobina proveniente globulos que se hemolysavam entre 4,0 e 4,6 º/ºº das soluções hypotonicas (Approx.—40 %), no 6º dia já 50 % dos globulos que hemolysavam-se nestas soluções (4 a 4,6 º/ºº), no 9º dia, 80 %. Estas cellulas


Hematias mm³
Hemoglobina %
Volume u³
Hemoglobina VV
Saturação %

Obs. 22

que se hemolysavam nas sol. de 4 a 4,6 °/°° foram caracterisadas como reticulocytos na experiencia abaixo:

Relação entre reticulocytos e resistencia das hematias:

4-9-33 (4° dia de medicação marcial).

Reticulocytos no sangue peripherico — 16,4 %.

Titulo da sol. clorosodica (°/°°)	Reticulocytos (%)
4,8	20
4,6	15
4,4	10
4,2	4
4	4

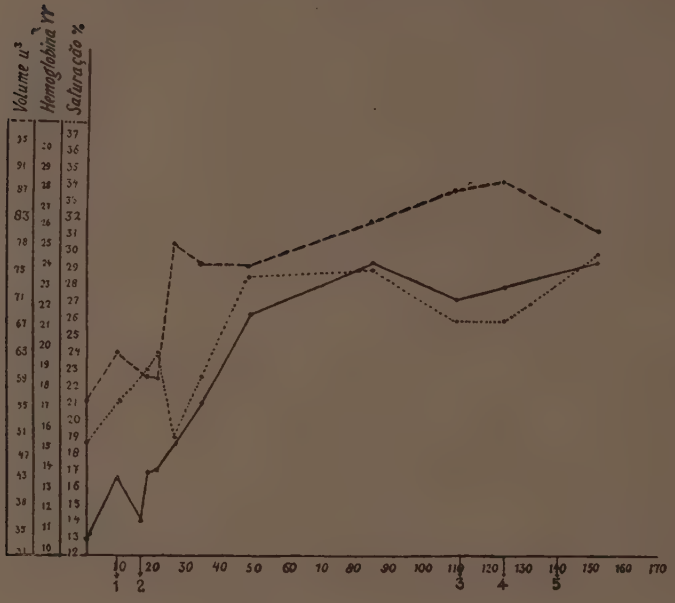
No 11° dia a hemoglobina desprendida baixou nestas soluções para 55 % e no 13° para 5 %, no 19° novamente de 65 %, no 22° era de 85 %, no 25° era de 90 %, no 28° era de menos de 5 %, assim se conservando no restante do tratamento. A resistencia media passou a ser dahi em deante egual a normal (3,6 °/°°), notando-se, entretanto, a permanencia de uma alta resistencia maxima. Este ultimo facto está de accôrdo com a formula erythrocitometrica feita neste periodo do tratamento, que indica a persistencia de uma certa microcytose.

Interpretação

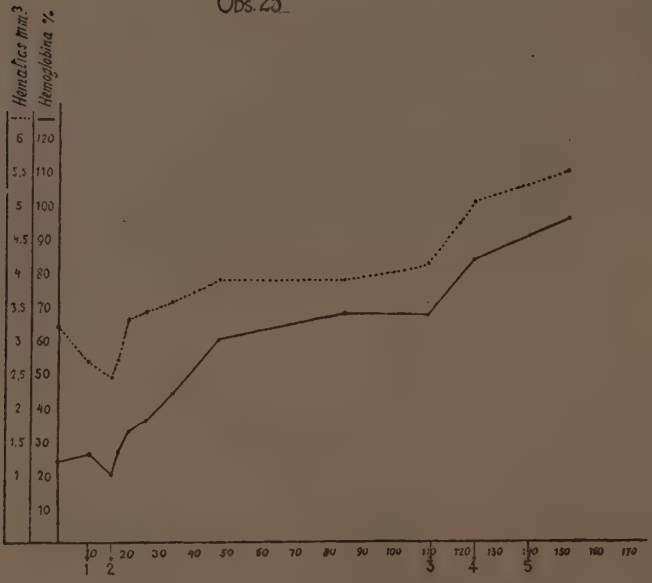
Administração de 10 mgrs. diarios de sulphato de cobre, não teve apreciavel acção sobre o sangue, o mesmo acontecendo a purgativos em dóse pequena, observou-se sómente, uma ligeira diminuição dos indices de Vol. e de Hb. Administração de 1 gr. diaria de sulphato ferroso ammoniacal com dieta habitual, elevou a cifra de Hb. a 75 %, conservando-se neste nivel por tres mezes. A diminuição da dóse para 0,2 gr. diaria, conservou este nivel por mais tres mezes, porém com uma diminuição ainda maior para 0,05 gr. diaria e notou-se um mez após, ligeira baixa de Hb. Elevando-se novamente a dóse para 1 gr. diaria, verificou-se a voltado nivel de Hb. ao estado anterior. A administração do primeiro vermifugo (tetrachloreto 1,2 c.c.) eliminou 1.022 ancylostomos, e provocou em 10 dias, um augmento de globulos notavel (600.000 mmc.) e uma ligeira quéda dos Inds. de Vol. e de Hb. O segundo vermifugo, tambem da mesma substancia que o primeiro, não teve acção sobre o sangue.

Resultados interessantes, foram constatados na resistencia globular no decurso da regeneração hematica provocada pelo ferro.

Verificou-se que no 4° dia de tratamento marcial, 40 % da Hb. era diffundida nas soluções chloro-sodicas, comprehendidas entre 4 e 4,6 °/°° de chloreto de sodio em agua distillada. As cellulas que se hemolysam nestas soluções são constituidas pela maioria dos reticulocytos que apresentavam no dia da prova uma taxa de 16 %. Infelizmente não se fazendo um exame hematologico naquelle dia, uma determinação exacta do Ind. de Hb., destas hematias néo-formadas, resultou impossivel. Entretanto, poude-se verificar que a quantidade de Hb. diffundida, estava contida em um numero de hematias bem menor, do que a calculada pelo Ind. de Hb. do sangue peripherico. Um calculo approximado com dados obtidos pela interpolação de exame anterior e posterior a data da observa-


Volume u³
Hemoglobina grs
Saturação %
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170
1 2 3 4 5

Obs. 23


Hemacias mm.³
Hemoglobina %
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170
1 2 3 4 5

ção, nos deu um Ind. de Hb. proximo ao normal (26 yy). Com o apparecimento destas cellulas de resistencia bem definida ás soluções hypotonicas, verificou-se um desapparecimento progressivo das hematias pre-existentes, que se hemolysavam aquem da sol.—4 %. Um outro facto de interesse, é aquelle relacionado com a mudança brusca da resistencia hematica. Assim, quando a maioria destas cellulas achavam-se reunidas entre 4 e 4,6 %, observou-se uma rapida passagem para 3,6 e 2,8 %, depois do que, uma nova formação de cellulas se verificou para finalmente passar outra vez da primitiva resistencia (4 a 4,6 %) para a de 3,6 %, que é a resistencia média normal. Estes resultados são vistos com maior evidencia no graphico 4.

OBSERVAÇÃO nº 23

J. U. — Branca — Masculino — 54 annos.

Obs. clinica (9-9-33):—Encontra-se doente ha 8 mezes. Mucosas visiveis muito descoradas. Sôpro mesosystolico. Figado não augmentado de volume. Baço palpavel.

Exame de fezes:—Presença de ovos de ancylostomo.

Explicação do graphico

1—Lecithina. 1,0 gr. p. d., dissolvida em azeite. Dieta 5.
2—Sulphato ferroso ammoniacal. 1,0 gr. p. d. Suspendeu-se lecithina no dia seguinte.
3—1º vermifugo (Timol-5 grs.).
4—2º vermifugo (Idem).
5—3º vermifugo (Idem).

Resultado

1)—Administração de 1 gr. diaria de sulphato ferroso ammoniacal com dieta habitual.

Após 1 mez de tratamento.

Ht.—2,44 para 3,88 — Vol.—59 para 75 uc.
Hb.—20 para 60 % — Indices Hb.—11,3 para 21,4 yy
Hemat.—Menos de 16 para 29 % — Sat.—23 % paar 28 %

2)—Administração de vermifugos.

Administração de tres vermifugos (Timol—5 grs.).

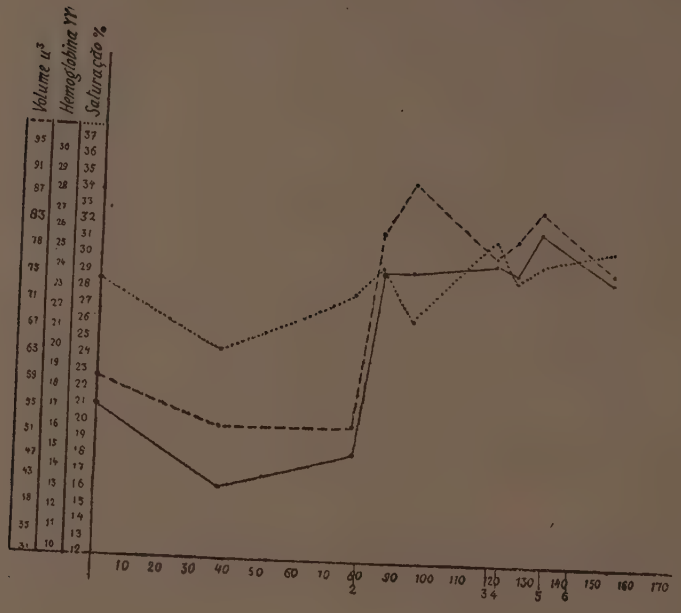
13 dias após o 1º vermifugo, observou-se um augmento de 1 milhão de de globulos por mmc. Com outros dois vermifugos, mais 25 dias e o augmento já era de 1 milhão e 400 mil por mmc. Observou-se a permanencia dos indices hematicos.

3)—Administração de 1 gr. diaria de lecithina dissolvida em azeite.

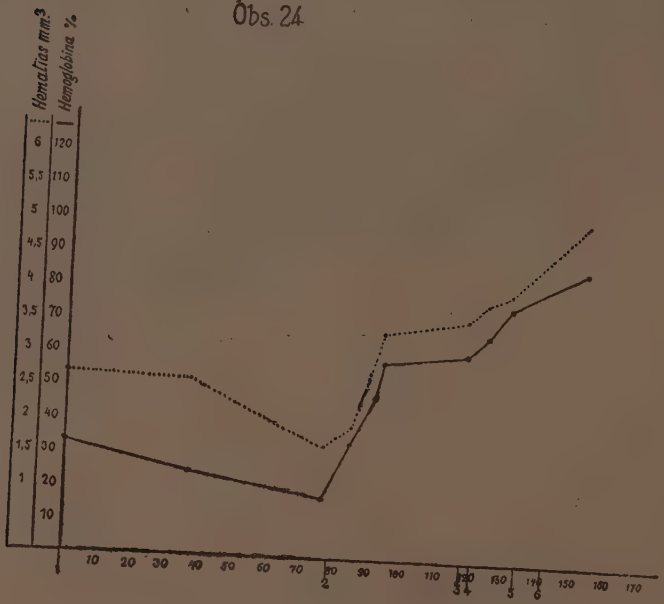
Durante o curto prazo de seis dias não modificou o decrescimo de globulos que vinha se processando.

Interpretação

Administração de 1 gr. de sulphato ferroso ammoniacal, elevou a taxa de


Volume u³
Hemoglobina %
Saturação %
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170
2
3 4
5
6

Obs. 24


Hematias mm³
Hemoglobina %
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170
2
3 4
5
6

Hb. até 65 %, que permaneceu neste nivel durante 2 mezes, após do que a administração de 3 vermifugos (Timol, 5 grs. em cada) elevou o numero de globulos e a Hb. até a normalidade, sem entretanto, modificar os indices hematicos. A administração durante 6 dias de 1 gr. de lecithina não alterou o quadro sanguineo.

OBSERVAÇÃO nº 24

Jorge — Branca — Masculino — 8 annos.

Obs. clinica (6-12-33):—Mucosas visiveis muito descoradas. Edema da face e membros inferiores. Abdomen augmentado de volume. Fraqueza geral. Batimentos dos vasos do pescoço. Baço e figado não augmentados.

Exame de fezes (7-12-33):—Presença de ovos de tricocephalo e numerosissimos ovos de ancylostomo.

Explicação do graphico

1—Dieta 5. Administrou-se durante 1 mez injecções diarias de triptophano e histidina.
2—Iniciou a medicação com preparado contendo sulphato ferroso ammoniacal, 4 por dia. (0,8 de sulph. f.).
3—Suspendeu-se a medicação precedente. Iniciou sulphato ferroso ammoniacal 0,8 gr. diarias.
4—1º vermifugo (Tetrachloreto 1 gr.).
5—2º vermifugo (Chenopodio. 8 gottas. Tetrachloreto 1 gr.).
6—3º vermifugo (Idem).

Resultado

1)—Administração de um preparado contendo sulphato ferroso ammoniacal 4 por dia (0,8 gr.), com dieta habitual.

Após 18 dias de tratamento.

Ht.—1,66 para 3,34	Vol.—54 para 90 uc.
Hb.—18 para 58 %	Indices Hb.—15 para 24 yy.
Hemat.—9 para 30 %	Sat.—28 para 27 %

A administração posterior de 0,8 gr. de sulphato ferroso ammoniacal mostrou-se de mesma efficiencia que o preparado acima.

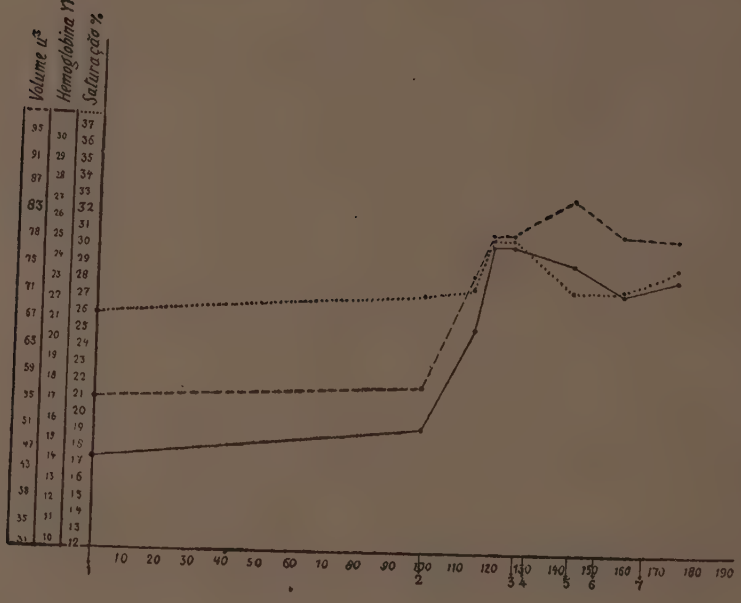
2)—Administração de vermifugos.

A administração de tres vermifugos (o 1º de 1 gr. de tetrachloreto, o 2º e 3º mixtos — tetrachloreto 1 gr. e chenopodio 8 gottas), produziu um augmento notavel do numero de globulos com permanencia dos indices hematicos (após 1 mez notou-se um augmento de um milhão e meio por mmc.).

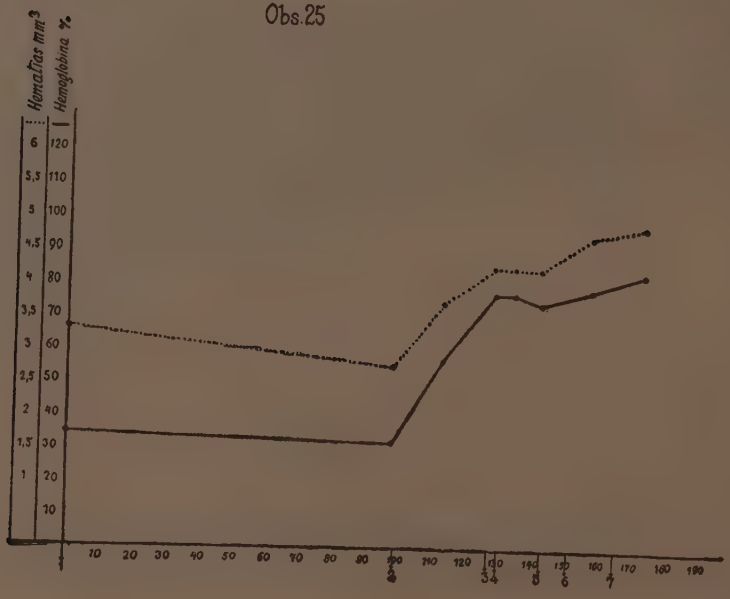
3)—Sem administração de saes de ferro com dieta habitual.

Após 2 mezes e 15 dias.

Ht.—2,66 para 1,66	Vol.—60 para 54 uc.
Hb.—33 para 18 %	Indices Hb.—17,1 para 15 yy
Hemat.—16 para 9 %	Sat.—Permaneceu em 28 %


Volume μ³
Hemoglobina γγ
Saturação %

Obs. 25


Hematias mm³
Hemoglobina %

Interpretação

A permanencia do doente durante dois mezes com dieta commum e sem administração de saes de ferro, repercutiu principalmente no numero de globulos permanecendo fixo os indices sanguineos. Durante este periodo injecções diarias de triptophano e histidina não produziram melhoras sanguineas. Um preparado contendo sulphato ferroso ammoniacal, mostrou-se tão efficaz quanto ao ferro reduzido em grandes dóses, elevando a cifra de Hb. até 60 %. Neste nivel permaneceu o sangue por 25 dias, depois do que, a administração de vermifugos produziu um augmento notavel e rapido do numero de globulos. A associação de vermifugos ao preparado de ferro, neste caso, produziu uma rapida normalisação do sangue.

OBSERVAÇÃO nº 25

Doracy — Branca — Feminino — 9 annos.

Obs. clinica (22-11-33):—Pelle pallida. Mucosas visiveis descoradas. Fraqueza geral. Baço e figado não augmentados de volume.

Exame de fezes (6-4-34):—Numerosissimos ovos de ascaris e de ancylostomo.

Explicação do graphico

1—Dieta 5.
2—Iniciou um preparado medicamentoso contendo phosphato ferroso e um sal de calcio. 4 por dia. (0,2 gr. de phosphato ferroso por dia).
3—Suspendeu-se o preparado precedente. Iniciou sulphato ferroso ammoniacal na dóse de 0,8 gr. diaria.
4º—1º vermifugo (Tetrachloreto 1 gr.).
5—2º vermifugo (Tetrachloreto 1 gr.—Chenopodio, 8 gottas).
6—3º vermifugo (Idem).
7—4º vermifugo (Idem).

Resultado

1)—Administração de 0,2 gr. diarios de phosphato ferroso associado a um sal de calcio.

Após 1 mez de tratamento.

Ht.—2,75 para 4,25		Vol.—58 para 80 uc.
Hb.—32 para 77 %	Indices	Hb.—16 para 25 yy.
Hemat.—16 para 34 %		Sat.—27 para 31 %

2)—Administração de vermifugos.

Quatro vermifugos (1 mixto e 3 de tetrachloreto carbono, 1 gr.), provocaram um augmento do numero de globulos (600.000) e ligeira diminuição dos indices de Hb. e de Vol. em 1 mez e meio.

3)—Permanencia em dieta commum e sem administração de ferro.

Durante 3 mezes e 10 dias notou-se simplesmente uma diminuição de 500.000 hematias por mmc..

Interpretação

A permanencia durante mais de 3 mezes sem administração de ferro com dieta habitual, teve uma repercussão minima no aspecto do sangue (ligeira diminuição do numero de globulos). Phosphato ferroso associado a um sal de calcio mostrou-se da mesma efficiencia que os outros saes de ferro por nós experimentados. A administração de tetrachloreto augmentou o numero de globulos diminuindo ligeiramente os Inds. de Vol. e de Hb. A associação ferro-vermifugos mostrou-se bastante efficaz pela rapidez com que normalisou o sangue.

OBSERVAÇÃO nº 26

J. P. R. — Branca — Masculino — 15 annos.

Obs clinica:—Dôres abdominaes. Mucosas visiveis descoradas. Grande edema nos membros inferiores. Inappetencia. Baço palpavel. Figado não augmentado de volume.

Exame de fezes (15-8-32):—Presença de numerosos ovos de ancylostomo. No decurso do tratamento diagnosticou-se uma pielonephrite.

16-8-32—Dieta 3.

26-8-32—Iniciou ferro reduzido 3 grs. diarias.

14-10-32—Fortes hemorrhagias pela via urinaria, que duraram mais ou menos 15 dias.

Resultado e interpretação

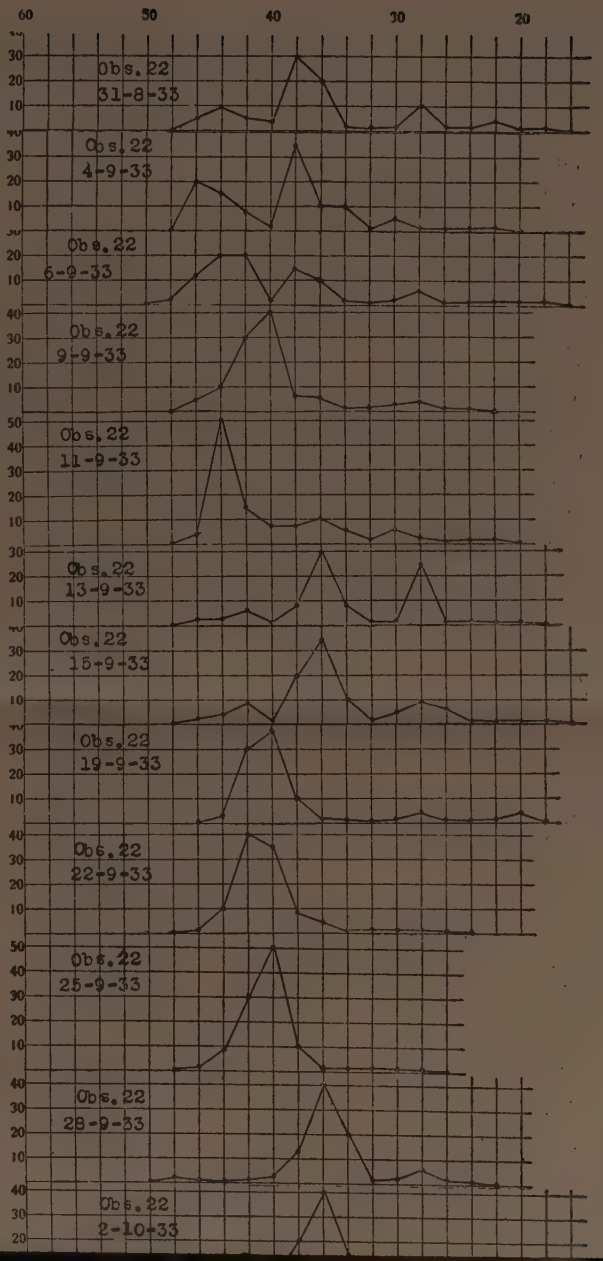
1)—Administração de 3 grs. diarias de ferro reduzido com dieta incompleta. Após 1 mez e 17 dias.

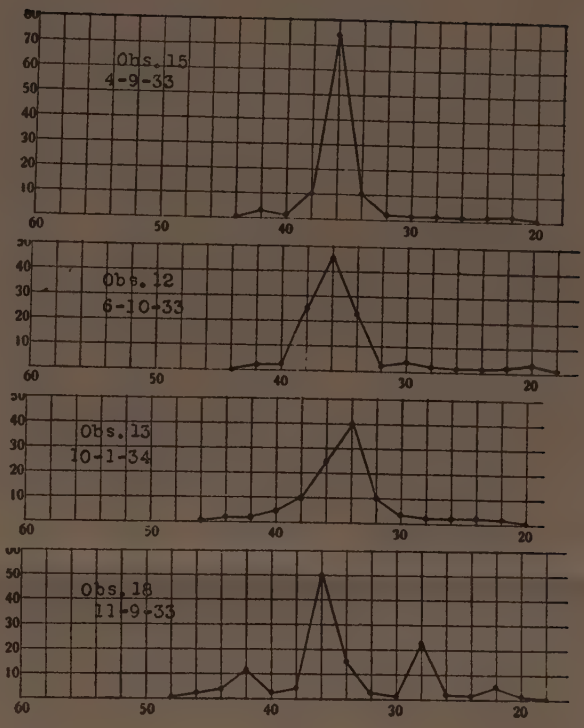
Ht.—3,17 para 4,18.

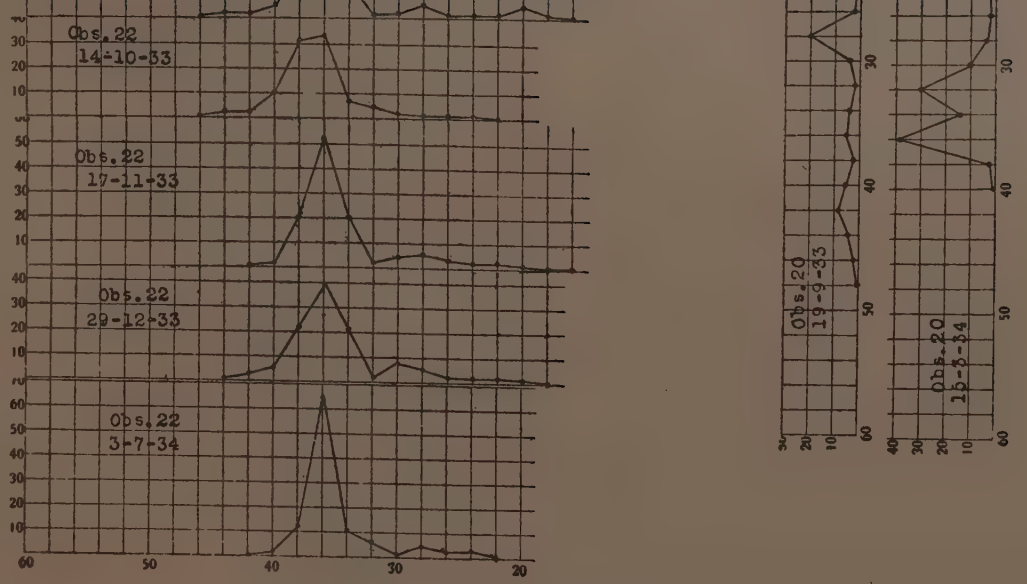
Hb.—44 para 73 %.

Ind. Hb.—19,3 para 24,2.

Neste caso observou-se de anormal antes do tratamento, uma reticulose particularmente elevada para um caso de ancylostomose (6 a 9 %), entretanto, pelas perturbações devidas á pielonephrite, principalmente ás hemorrhagias, deve-se considerar esta observação como um tanto suspeita. Nós a publicamos para documentar que a regeneração sanguinea na anemia ancylostomotica, faz-se perfeitamente com a administração isolada de ferro, mesmo nestes casos em que influencias estranhas á symptomatologia habitual dessa doença, prejudicam, ou directamente repercutem sobre o sangue (no presente caso grandes hemorrhagias pela via urinaria).


Obs. 22
31-8-33
Obs. 22
4-9-33
Obs. 22
6-9-33
Obs. 22
9-9-33
Obs. 22
11-9-33
Obs. 22
13-9-33
Obs. 22
15-9-33
Obs. 22
19-9-33
Obs. 22
22-9-33
Obs. 22
25-9-33
Obs. 22
28-9-33
Obs. 22
2-10-33


Obs. 15
4-9-33
Obs. 12
6-10-33
Obs. 13
10-1-34
Obs. 18
11-9-33


Obs.22
14-10-33
Obs.22
17-11-33
Obs.22
29-12-33
Obs.22
3-7-34
Obs.20
19-9-33
Obs.20
15-3-34

Graphico 4

INTERPRETAÇÕES

Caracteristicas hematologicas da anemia ancylostomotica: —

No quadro II acham-se reunidos os exames hematologicos, praticados em diversos casos, nos periodos mais graves da anemia. Observa-se neste quadro, que a quéda do numero de hematias, da taxa de Hb. ou dos indices hematicos se processa com a mesma intensidade, sem qualquer predilecção pela edade do individuo. Assim, em uma creança de 11 mezes, verificou-se 1,42 Ht. mmc. e 13 % Hb. e em um velho de 62 annos, 1,30 Ht. mmc. e 16 % Hb. Tambem, em uma creança de 8 annos, verificou-se indices hematicos extremamente degenerados (Vol. — 54, Hb. — 10,9, Sat. — 24), o mesmo acontecendo em um individuo de 54 annos (Vol. 56, Hb. — 10,3, Sat. — 19).

Quanto á incidencia da doença, parece haver uma nitida predilecção pelas creanças menores de 14 annos. Observamos que 58 % dos nossos doentes pertenciam a este grupo, 27 % estavam comprehendidos entre 14 e 35 annos e 15 % acima de 35 annos. Pelo numero pouco elevado de casos que aqui apresentamos, todos os dados estatisticos perdem muito valor, porém, esta distribuição da doença por edades, é plenamente confirmada, pelos numerosos casos que tivemos conhecimento superficialmente. Aliás, este facto indica que a zona em que trabalhámos, é nesse ponto de vista, identica a numerosas outras já observadas. A incidencia da infestação no Brasil estudada por Smillie (17), em relação á edade dos individuos, não se superpõe á incidencia da anemia, dada acima. Smillie informa que as maiores infestações no homem se encontram entre 15 e 45 annos, emquanto que, a nossa experiencia indica que mais de metade dos casos graves de anemia encontram-se em individuos abaixo de 15 annos. A incidencia da anemia grave em relação ao sexo, pende nitidamente para o lado masculino (77 %).

O numero de globulos vermelhos é a maior variavel no aspecto hematologico da anemia ancylostomotica. Em individuos com symptomas já bastante apparentes ou mesmo graves, observámos a cifra maxima de 4,58 e a minima de 0,90 mmc. Esta cifra de 4,58 é no homem da região, praticamente normal, o mesmo acontecendo, com as cifras de 3,90, por nós verificadas na mulher, nas mesmas condições de gravidade. A maioria dos resultados se grupam entre 1,30 e 2,60 (65 %), de 2,60 a 3,50 observamos em 27 % dos resultados, e 7,5 % acima de 3,50. Observamos um unico caso (0,5 %) abaixo de 1,30.

A caracteristica mais constante nas anemias graves da ancylostomose, verifica-se nos indices hematicos. A hematia média tem caracteres

Quadro 2 [1]

Obs.	Sexo	Edade	Hematias mmc.	Hb o/o	Hematocrito	INDICES			Reticulocitos o/o	
						Volume uc.	Hemogl. yy.	Saturação o/o		
1	M	11	2,50	26			14,4		2,4	
«			3,18	34	17	54	14,7	28	3,4	
2	M	32	1,70	17			13,8		1,2	
«			2,10	19	10	50	12,4	26	2,2	
3	M	21		15					0,8	
»			4,58	40	25	55	12	22	2,6	
4	M	8	3,46	29			11,6			
5	F	7		22					2,8	
«			2,83	29	17	61	14,2	23		
6	M	62	1,30	16			16,9		4	
7	M	11 m.	1,42	13			12,9		0,6	
8	F	13	1,45	10	7	50	10	21	4	
9	F	26	3,90	30	20	51	10,5	21	2	
10	M	7	2,34	29	15	65	17,1	27	4	
11	M	11	1,34	13	7	52	13,4	25	6 ?	
12	M	8	1,88	18	12	61	13,3	22	6	
»			2,47	26	16	65	14,6	22		
13	M	10		10	6			23		
14	M	8	4,12	38	23	56	12,8	23		
15	M	25	2,90	22	13	45	10,4	23	2,4	
16	M	12	0,90	11	6	67	16,7	25		
«			1,73	16	9	52	12,7	24	2,8	
17	M	35	2,98	27	15	49	12,4	25	4,4	
18	M	55	1,53	16	9	59	14,4	24		
19	F	18	1,90	20	9	47	14,5	30	2	
20	F	10	1,97	14	9	46	9,6	21		
»			2,52	20	14	56	10,9	20		
21	M	45	2,22	22	12	54	13,5	25		
22	M	8	2,53	20	12	45	10,9	24		
23	M	54	3,19	24	18	56	10,3	19		
24	M	8	1,66	18	9	54	15	28		
25	F	9	3,30	34	18	55	14,2	26		
32 determinações em 25 casos		11 mezes a 62 annos	29	32	25	24	29	25	18	No. de determinação
			2,41	18,68	13,1	54,4	12,75	23,8	2,98	Media dos resultados
			2,28	17,3	12,2	53,5	12,44	23,4	2,91	Media de 90 o/o dos resultados

[1] — Quadro relativo aos menores valores hematicos verificados em cada caso. Em alguns casos apresentamos dois valores minimos, porque, após a suspenção da medicação marcial, a anemia novamente se processava até alcançar limites extremos. Escolhemos o exame hematologico que apresentava a taxa de Hb. mais baixa ou então aquelles em que os indices hematicos que encontravam extremamente diminuidos apezar de uma taxa de Hb. medianamente baixa.

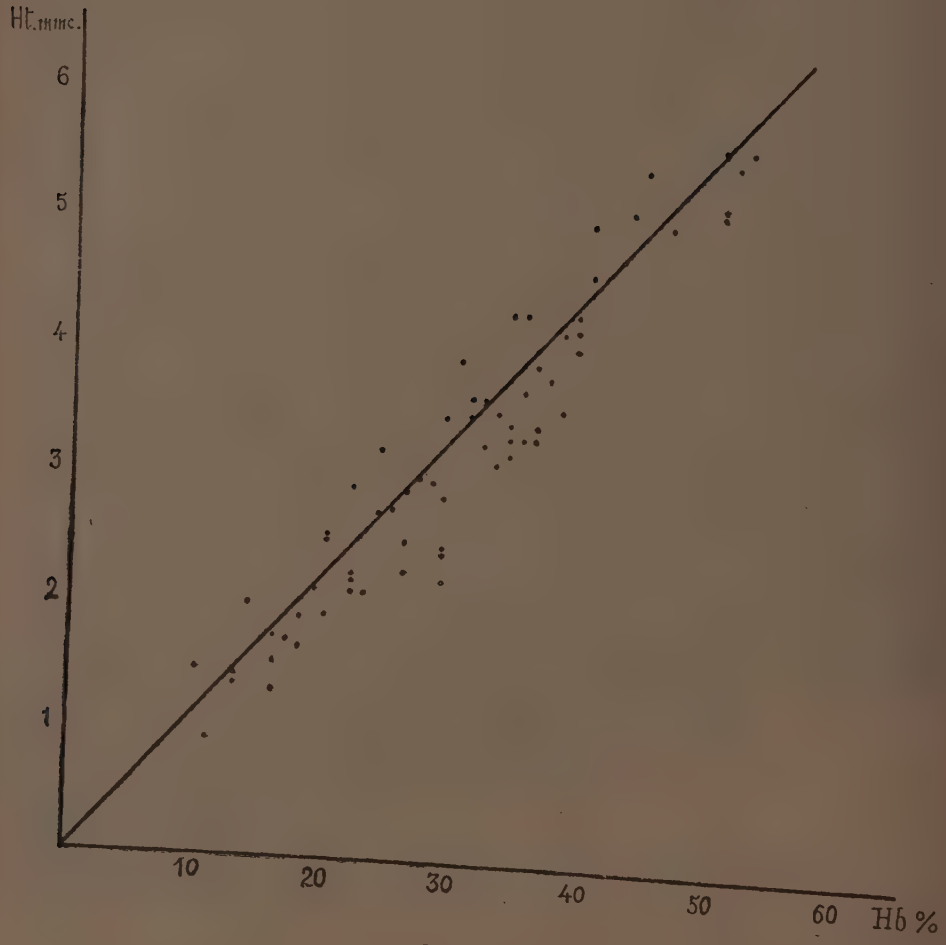
de volume, de quantidade de hemoglobina e de saturação de hemoglobina, de maneira tão fixa, que faz suppôr uma causa bem definida e constante na determinação destes aspectos. A diminuta variação dos resultados é apresentada abaixo:

Indices	Média	Valor max.	Valor min.	% dos resultados
Volume	54	60	50	70
Hb.	12,5	14,5	10,5	92
Saturação	23	26	19	85

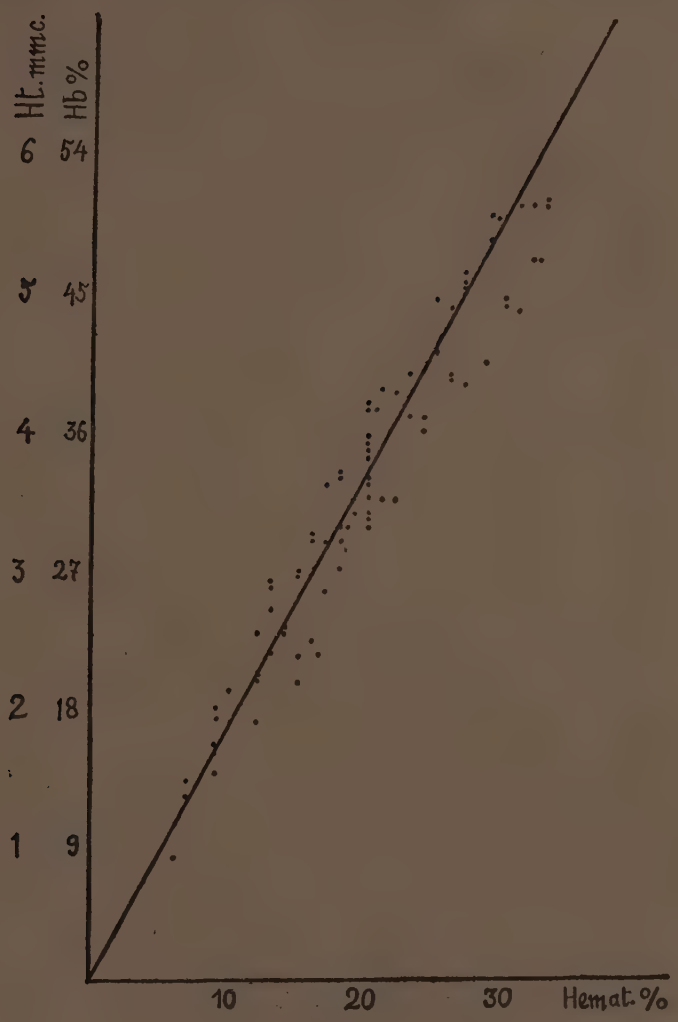
Observando-se que com uma amplitude um pouco maior do Ind. de Vol. (65 a 45), todos os resultados ficam comprehendidos (100 %) e principalmente se levarmos em consideração o limite de erro dos methodos empregados na determinação destes indices (Ind. vol.—5 uc. Ind. Hb.—1 yy, Ind. Sat.—2 %), poderá se ver nitidamente como é constante a intensidade da degeneração da hematia ancylostomotica.

Verifica-se que sendo constante o aspecto da hematia, a taxa de Hb. no sangue peripherico depende do numero de hematias. Assim, quando se verifica altas cifras de globulos (4,58), verifica-se tambem as mais altas taxas de Hb. (40 %), emquanto que, as menores cifras de globulos, vem acompanhadas das menores taxas de Hb. (10 %, 11 % ou 13 %). Este facto bem se verifica no graphico 5. Neste graphico estão representadas não só as observações do presente trabalho, mas tambem aquellas que serão publicadas em uma segunda nota, nas quaes se observou a acção dos vermifugos sobre o sangue. Póde-se pois calcular em casos puros de ancylostomose grave, com uma approximação sufficiente para a clinica, a taxa de Hb. quando é dado o numero de globulos, e inversamente o numero de globulos, quando é dada a taxa de Hb.. Mais adeante, tornaremos a este facto, quando tratarmos do prognostico da doença.

A cifra fornecida pelo hematocrito, depende do numero de globulos. Sendo assim, o conhecimento do hematocrito (a pesquiza hematologica de realização a mais facil), nos dá com uma precisão bastante razoavel, o numero de globulos e a taxa de Hb. O graphico 6 mostra ser a hematia da ancylostomose, uma cellula bem caracterisavel hematologicamente, pois permitte conhecer o numero de hematias e a taxa de Hb., partindo-se do hematocrito.



Graphico 5



Graphico 6

A reticulose mostrou-se sempre pequena, oscillando em torno de 3 % (0,6 a 6 %). O exame dos esfregaços corados pelo classico methodo May-Grünwald-Giemsa, revelou em todos os casos um aspecto mais ou menos constante. Anisocytose, poiquilocytose e uma intensa oligochronemia são factos sempre verificados. Julgamos de grande raridade, em casos de

ancylostomose pura, a presença de normoblastos, hematias com restos nucleares e de uma accentuada polychromasia. A presença de megaloblastos ou de hematias que pudessem ser interpretadas como megalocytos, nunca foi por nós constatada, não só nestes casos, como tambem em numerosos outros que examinamos superficialmente.

Quanto aos elementos da serie branca, omittimos neste trabalho qualquer referencia, pois este será assumpto a uma nota futura.

Regeneração sanguinea com o tratamento marcial:—

As curvas representativas das cifras hematicas na regeneração pelo ferro, têm o aspecto já conhecido na regeneração de outras anemias. De inicio abrupto, tornam-se depois mais suaves, até alcançar os niveis normaes, onde se mantêm.

Baseados nestas curvas de fórma hyperbolica, dividimos a regeneração em dois periodos. O primeiro é aquelle em que os phenomenos regeneratvos são mais intensos, evidenciados na rapida ascensão das curvas. O segundo é aquelle em que a elevação das cifras sanguineas se faz de modo muito lento.

1º periodo de regeneração: —No quadro III encontram-se resumidos os dados relativos a este primeiro periodo regenerativo. As 28 determinações dos 23 casos apresentados, foram feitas partindo do aspecto sanguineo descripto precedentemente, isto é, aquelle habitualmente encontrado nos casos graves de ancylostomose. O tempo em que se processa essa primeira phase do tratamento variou de 12 a 40 dias, dando uma média total de 21 dias. Dever-se-ha notar que os exames hematologicos, em muitos casos, não foram feitos com muita frequencia, o que torna possivel que os tempos mais longos observados, já se encontrem no periodo seguinte. Por isso, acreditamos que esta primeira phase se dê entre 15 a 20 dias depois de iniciado o tratamento inicial.

Os indices hematicos no fim deste periodo não se apresentam normaes, notando-se ainda uma ligeira microcytose e hypochromia. O exame do esfregaço, tambem no fim desse periodo de regeneração, mostra a existencia de duas especies distinctas de globulos vermelhos. Ao lado de hematias degeneradas, microcyticas e hypochromicas, observa-se hematias de aspecto inteiramente normal. Póde-se, assim, interpretar que o resultado ainda ligeiramente anormal dos indices hematicos, seja devido a persistencia destas hematias velhas. Si considerarmos a hematia neo-formada após a administração de ferro como normal, poderemos então calcular a relação entre a destruição de hematias velhas e a neo-formação de hematias jovens, pela grande diversidade que apresentam os indices que as caracterisam.

Quadro 3

Obs.	Edade	ANTES DO TRATAMENTO					No. de dias de tratamento	DEPOIS DO TRATAMENTO					Reticulose maxima (o/o)	Ganho diario de Hb. (o/o)
				INDICES						INDICES				
		Ht. mmc	Hb o/o	Volume uc.	Hemoglobina yy.	Saturação o/o		Ht. mmc	Hb o/o	Volume uc.	Hemoglobina yy.	Saturação o/o		
1	11	2,50	26		14,4		19	4,00	80		26,5		29 no 8o d.	2,84
2	32	1,70	17		13,8		15	3,44	58		23,2			2,73
«		2,10	19	50	12,4	26	15	3,40	54	76	21,9	28	21 no 6o d.	2,33
3	21		15				34	3,33	65		27			1,47
«		4,57	40	48	12	25	40	5,95	94	74	21,8	30		1,35
4	8	3,46	29		11,6		12		47					1,50
5	7	2,50	22		16,7		14	3,30	52		21,8			2,14
6	62	1,30	16		16,9		14	2,27	37		22,5		24 no 8o d.	1,50
7	11 m.	1,42	13		12,9		20	3,15	45		20,4			1,60
8	13	1,45	10	50	10	20	20	3,43	63	88	25,3	29	30 no 7o d.	2,65
9	26	0,95	32	46	11,1	24	20	4,80	51	64	14,6	23		0,95
11	11	1,34	13	52	13,4	25	23	3,25	55	89	23,4	26	37 no 6o d.	1,82
12	8	1,58	18	61	13,3	22	23	3,16	51	82	22	27	33 no 6o d.	1,43
«		2,47	26	65	14,6	22	26	3,00	54	93	25,9	27		1,08
«		3,22	39	68	16,8	24	30	3,80	60	78	21,8	28		0,70
13	10	2,10	10	57	15,2	23	20	3,00	57	83	26,2	32		2,35
14	8	4,10	38	49	12,9	26	19	4,82	53	69	15,4	22		0,79
15	25	3,40	30	50	12,2	24	25	3,69	43	65	16	24		0,52
16	12	0,90	11	67	16,7	25	15	2,32	40	95	23,8	25		1,93
«		1,73	16	52	12,7	24	30	4,00	72	86	24,9	29	35 no 5o d.	1,86
17	35	2,98	27	49	12,4	25	15	3,82	53	75	19,2	25	26 no 13o d.	1,73
18	55	1,50	16	59	14,4	24	14	2,50	37	72	20,2	28		1,50
19	18	2,23	22	40	13,4	33	20	3,77	61	74	22,3	30		1,95
20	10	2,52	20	56	10,9	19	22	4,29	58	75	18,6	25		1,73
22	8	2,53	20	45	10,9	24	23	3,96	72	83	25,1	30		2,26
23	54	2,44	20	59	11,3	23	30	3,88	60	75	21,4	28		1,33
24	8	1,66	18	54	15	28	18	3,34	58	90	24	27		2,22
25	9	2,75	32	58	16	27	30	4,25	77	80	25	31		1 50
Media		2,40	22	54	13,5	24,4	20,8	3,60	57,4	79,3	22,2	27,1	29 no 7o d.	1,70

Alguns factos por nós observados, tornam muito provavel a hypothese acima de que a hematia neo-formada com a administração de ferro, seja uma hematia normal. Assim, nos primeiros dias de regeneração, os reticulocytos têm uma superficie nitidamente maior que a hematia adulta, tal como se verifica no sangue normal, porém, quando o indice de hemoglobina torna-se mais elevado, geralmente após 20 ou 30 dias de medicação, a superficie diminue e neste periodo a formula erytrocytometrica indica uma normal distribuição de hematias segundo o seu diametro.

Nunca observamos um indice de hemoglobina acima do normal, entretanto, isto verificamos em certos casos, no inicio da regeneração, com o indice do volume. Porém este facto, não deve ser interpretado como uma megalocytose pathologica, pois desapparece com mais alguns dias de tratamento,

e é explicavel pelo volume maior dos reticulocytos em relação á hematia adulta normal, como já assignalamos acima. Portanto, em virtude da coloração e superficie normaes, e tambem, da coexistencia de um indice de hemoglobina normal, quando desapparece a microcytose do sangue, podemos considerar que a hematia proveniente da evolução que o ferro provocou nos normoblastos armazenados na medulla ossea, tem caracteristicas identicas ás hematias de individuos normaes, quando observadas na mesma phase evolutiva. Ora, se assim é, devemos considerar o sangue no periodo regenerativo, como uma mistura de dois sangues de caracteristicas bem fixas; um delles, o sangue normal, cuja hematia média contém 26 yy de Hb., e o outro, o sangue encontrado na ancylostomose grave, que como mostramos acima, tem 13 yy. de Hb. na hematia média. Comprehenderemos então, que a curva ascendente dos globulos, é a resultante de duas outras curvas; uma descendente, representando os globulos microcyticos e hypochromicos que vão sendo destruidos; a outra ascendente, representando as hematias normaes neo-formadas, que vão sendo lançadas na circulação. Tambem são mixtas as curvas representativas dos indices hematicos; uma ascendente representando a hematia média normal (86 uc., 26 yy., 32 %); outras descendente, representando a hematia média observada nos casos graves (56 uc., 13 yy., 23 %). Poderemos então, por um calculo simples, acompanhar approximadamente os dois phenomenos inversos de formação e de destruição hematica observados no periodo regenerativo inicial, como tambem, estabelecer relações quantitativas entre esta destruição e esta formação.

A demonstração da concomitancia de uma destruição e de uma forção de sangue, no periodo regenerativo é bem simples, pois com a hypothese de uma simples formação, estaremos em completo desaccôrdo com os factos observados. A verificação dos esfregaços, mostra em todos os doentes, um aspecto muito constante, da fórma, tamanho e colorabilidade das hematias neo-formadas (reticulocytos). Entretanto, se calcularmos o Ind. de Hb., baseados em que os globulos neo-formados carregam em si o augmento da taxa de Hb. observada, notaremos um disparate nos resultados. Basta citar dois exemplos extremos: na obs. 16. o Ind. de Hb. dos reticulocytos calculados nessa base é de 11 yy, e na obs. 22 é de 50 yy. Como a superficie dos reticulocytos destes casos é approximadamente a mesma, o Ind. de Sat. é em um dos casos muitissimo elevado. Ora, após os trabalhos de Wintrobe, sabe-se que o Ind. de saturação não oscilla em grandes amplitudes e principalmente não ultrapassa o valor normal, que parece ser o maximo (32 a 34 %). Além disso, uma differença tão grande de Hb. em cada globulo, daria fatalmente uma accentuada diversidade na coloração, o que, como ficou dito acima, não se observa. Ainda mais, verificamos na

obs. 16, examinando diariamente o sangue no inicio da regeneração sanguinea, uma nitida diminuição do numero de globulos, que precedeu a formação, processo este, aliás, que reproduziu-se ao longo da primeira phase de regeneração, como póde-se verificar pelo aspecto em escada dos graphicos deste caso (Vêr graphico da Obs. 16).

Como dissemos, uma das phases mais importantes da regeneração hematica é aquelle em que o Ind. de Hb. alcança cifra normal, o que indica uma destruição normal da Hb. pelas hematias existentes. Verificando-se o numero de globulos antes e depois da normalisação desse indice, obtem-se a relação entre o numero de globulos inicial (globulos degenerados de Ind. de Hb. igual a 13 yy) e o numero de globulos normaes (Ind. de Hb. egual a 26 yy).

Obs. nº	2	1:1,8
» »	2	1:1,7
» »	3	1:2
» »	8	1:2,4
» »	11	1:2,8
» »	15	1:1,6
» »	16	1:1,9
» »	21	1:1,9
» »	23	1:2,3
» »	24	1:2,3
» »	25	1:1,8 (approx.).

Exceptuando-se a obs. 11, onde se verificou uma relação um pouco alta, os resultados oscillaram entre 1,6 e 2,4, com uma média de 1:2. Este resultado demonstra approximadamente que para uma hematia degenerada destruida, formam-se neste periodo de tratamento marcial, duas hematias normaes.

Os phenomenos regenerativos do primeiro periodo de tratamento, mostram uma relativa constancia nos casos em que a numeração dos globulos vermelhos é inferior a 3 milhões. Nos casos de mais de 3 milhões, e principalmente naquelles em que o numero de hematias é normal, os phenomenos regenerativos são muito mais lentos, no que respeita á normalisação dos indices hematicos (Obs. 9, 14). A reticulose maxima nestes casos é bem menos elevada que a commummente observada.

O exame de esfregaços, nesse primeiro periodo regenerativo, mostra essencialmente um grande augmento da taxa de reticulocytos. Nos primeiros dois ou tres dias de tratamento, a taxa dessas cellulas não varia apreciavelmente, porém um exame attento, mostra no segundo ou mesmo no primeiro dia, a presença de reticulocytos recem-formados, reconheciveis pela ausencia do centro claro e pela sua coloração homogenea. A reticulose

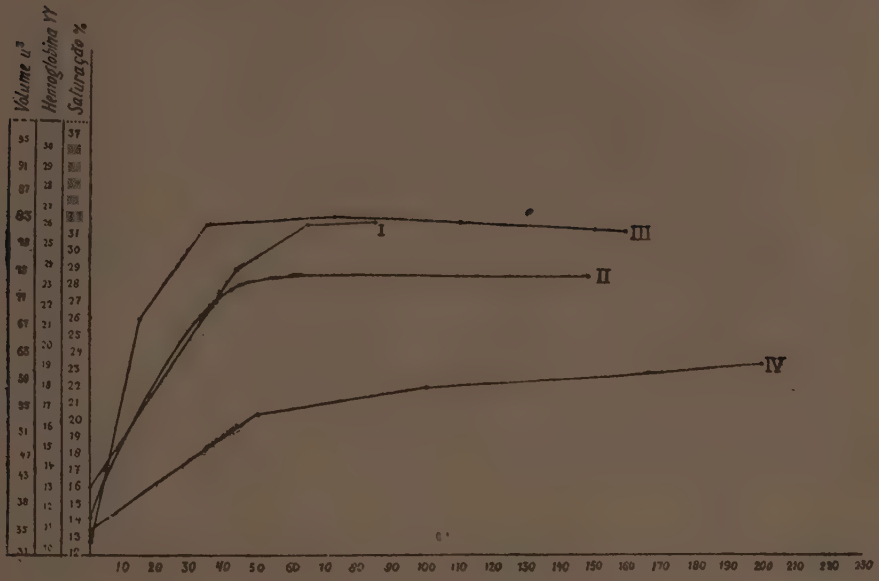
maxima observada em casos graves variou entre 22 e 35 %, apresentando-se entre o 5º e 13º dia de tratamento marcial e na maioria dos casos no 6º ou 7º dia. No quadro 4 encontram-se resumidos os dados relativos a este facto. Como dissemos acima, esta reticulose só se encontra nos casos de baixo numero de globulos, verificando-se uma intensidade muito menor naquelles que apresentam altas cifras de hematias por mmc. Com o progresso da regeneração a reticulose vae diminuindo até alcançar a normalidade (0,5 a 1 %).

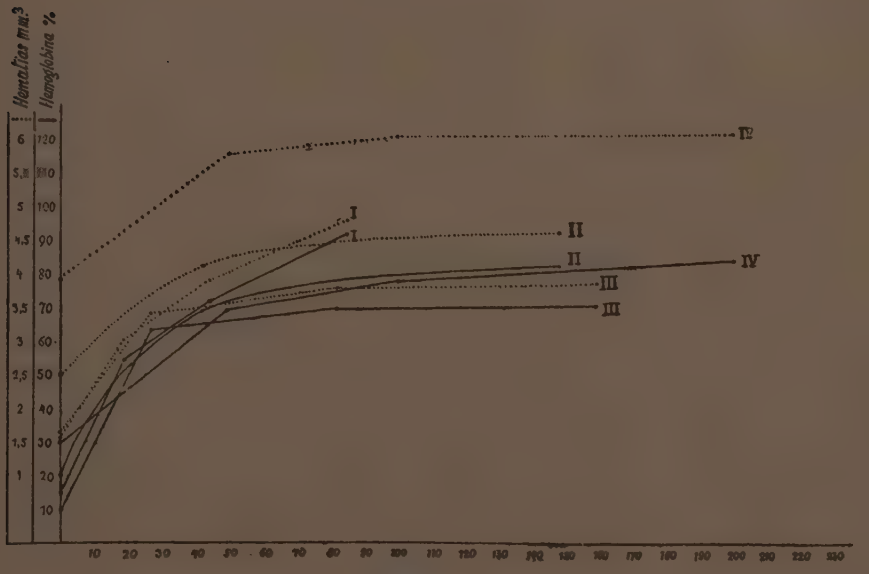
Quadro 4

Observações	Edade (annos)	Nº. de hematias no inicio do tratamento	Reticulose maxima (o/o)	Dias de tratamento marcial	
1	11	2,50	29	8º	
2	32	2,10	24	7º	
6	62	1,30	25	10º	
7	11 m.	1,42	22	6º	
8	13	1,45	30	7º	
11	11	1,34	35	6º	
12	8	1,88	33	6º	
15	25	2,90	18	7º	Tratamento com dieta misturada a um sal de ferro
16	12	1,73	35	5º	
17	35	2,98	26	13º	
19	18	2,23	12	6º	Administração conjuncta de ferro e vermifugos.

Outro phenomeno morphologico frisante neste primeiro periodo regenerativo, é a intensa polychromatofilia. Aliás, estes phenomenos (reticulose e polychromatofilia) sempre se superpõem, parecendo indicar propriedades communs a uma mesma cellula, tal como já foi observado por numerosos autores. A presença de normoblastos e hematias com restos nucleares, não é um aspecto saliente nos phenomenos regenerativos, encontrando-se sempre estas cellulas em numero bastante reduzido. A anisocytose é muito intensa nos primeiros 15 a 20 dias de tratamento, depois do que, tal como acontece com a poiquilocytose, vae diminuindo rapidamente até desapparecer por completo. A medida de superficie dos globulos vermelhos e a contagem especifica dos elementos brancos nas differentes phases do tratamento, serão assumptos para trabalhos posteriores.

2º periodo de regeneração:—Este periodo tem o seu inicio quando diminue a intensidade dos phenomenos regenerativos, traduzida por uma modificação na inclinação das curvas. Todos os casos não têm o mesmo comportamento nessa phase. Podemos dividil-os em quatro cathegorias bem nitidas. (Vêr graphico 7).


Volume d³
Hemoglobina VV
Saturação %
I
II
III
IV


Hematias mm3
Hemoglobina %
I
II
III
IV

Graphico 7

1)—Casos em que a ascenção das curvas vae se fazendo paulatinamente até alcançar a normalidade (Obs. 3 (nos dois tratamentos), 4, 15, 18).

2) Casos em que a ascensão das curvas é mais lenta, alcançando cifras muito proximas ás normaes, sem entretanto attingil-as. A maioria das observações enquadram-se neste grupo.

3) Casos em que depois de uma curta ascensão das curvas, não mais se verifica qualquer signal de melhora, permanecendo o aspecto sanguineo estacionario. Geralmente nestes casos, os indices hematicos são normaes, havendo simplesmente uma diminuição do numero de hematias (Obs. 2, 8, 11).

4) Nos casos em que se observa de inicio um elevado numero de hematias, os indices hematicos elevam-se muito lentamente, attingindo a normalidade após longo tempo de tratamento. O numero de globulos no final da cura apresenta-se o mesmo, muito pouco augmentado, ás vezes diminuido, ou ainda com cifras superiores á normal (Obs. 9 e 14).

Quadro 5

Observações	Edade	Hematias mmc	Hb o/o	Hematocrito	Volume uc.	Hemoglobina yy.	Saturação o/o	
1	11	4,44	73	34	77	22,8	30	
2	32	4,15	82	34	82	27,2	33	
3	2	5,25	91	36	69	24	35	
4	8	5,17	86	39	74	23	31	
5	7	4,53	74	33	74	22,6	31	
8	13	4,26	76	34	80	24,7	31	
9	26	6,00	77	38	64	17,7	28	
11	11	4,82	81	37	77	23,3	30	
12	8	3,78	68	29	77	24,8	32	
13	10	4,01	76	33	82	26,2	32	
14	8	4,45	69	33	74	21,3	29	
15	25	4,95	94	41	83	26,2	32	
16	12	4,15	69	32	77	22,9	30	
17	35	3,92	67	29	74	23,6	32	
18	55	5,15	82	38	74	22	30	
20	10	4,78	78	34	71	22,5	32	
21	45	4,31	78	32	74	25	33	
22	8	4,70	79	35	75	23,2	31	
23	54	3,90	68	32	82	24,1	29	
24	8	3,55	62	27	77	24,4	32	
25	9	4,25	77	34	80	25	31	
26	15	4,18	73	31	74	24,2	33	
Media		4,53	77	33,7	76	23,6	31,2	

No quadro 5 encontram-se os resultados hematologicos obtidos no final do tratamento marcial dos diversos casos.

O desapparecimento da anemia acarretando o desapparecimento da doença, foi por nós documentado em trabalho anterior (51), com alguns casos aqui estudados em detalhe. Para uma maior documentação, citaremos a normalisação da formula erytrocytometrica (Obs. 15, 18, 20), accentuada melhora desta formula (Obs. 22), normalisação da resistencia globular (Obs. 12, 13, 15, 18, 20, 22, 23), normalisação das taxas de proteinas e lecitina no sôro (15, 18, 20, 22), além do desapparecimento completo dos edemas, das palpitações cardiacas, da cephaléa, do cansaço, da geophagia, etc., verificado em todos os casos.

Este desapparecimento de todos symptomas principaes da doença, independentemente da expulsão dos helminthos parasitos, documentado aqui da maneira a mais variada possivel, faz pensar que o tratamento marcial instituido, possa ter uma influencia directa sobre esses vermes, prejudicando-os em sua actividade malefica. Assim, poder-se-hia admittir que a continuada administração de ferro, e o longo tempo de observação tornavam possivel ou uma diminuição de vitalidade do helmintho parasito, ou mesmo a sua morte e expulsão. Pórem, nós verificamos em todos os casos, com numerosos exames de fezes (vêr protocollos), a persistencia da postura abundante de ovos no decorrer de todo o tempo de estudo, mostrando a contagem dos ovos sempre cifras elevadas mesmo após 10 meses de tratamento marcial. (Obs. 15, 18, 20, 22, 24 e 25). Depois de terminada a cura pelo ferro, a contagem dos vermes eliminados, não poude ser feita em todos os casos com segurança, entretanto, em alguns delles verificou-se numeros bastante elevados (de 700 a 1.200).

Dever-se-ha, portanto, admittir, que a ingestão continuada de ferro, provocando uma intensa regeneração sanguinea, cura a anemia e a doença, na presença de um grande numero de helminthos, com actividade biologica exhuberante, como mostra a normal e intensa funcção de seus apparelhos reproductores.

Daremos a seguir os saes de ferro empregados com efficiencia e as respectivas dosagens:

Medicamento	*Grs. diarias*
Ferro reduzido	1 a 3
Chloreto ferroso	0,4
Glycerophosphato ferrico	0,4 a 1
Phosphato ferroso (associado a um sal de calcio)	0,2
Sulfato ferroso amoniacal	0,6 a 1

Experimentamos tambem alguns outros saes de ferro, porém, em tempo curto, o que nos impede de affirmar a sua efficacia, entretanto, acreditamos em sua acção positiva, pois verificamos uma persistencia das cifras sanguineas ou mesmo ligeiro augmento.

Lactato ferroso	0,6
Nucleinato de ferro	2
Perchloreto ferrico	1,5

De modo geral, podemos ver, que a dóse efficiente de ferro no tratamento da anemia ancylostomotica, varia conforme o sal empregado. Assim, os saes ferrosos são aquelles que pódem ser empregados em quantidades menores, seguindo-se os saes ferrico e finalmente o ferro reduzido, que só é efficiente em dóses massiças. As menores dóses efficientes por nós empregadas foram as seguintes:

	Dóse	Edade do paciente
Ferro reduzido	0,4 gr. diaria	7 annos
Saes ferricos:		
Glycerophosphato ferrico	0,4 gr. diaria	8 annos
Saes ferrosos:		
Sulfato ferroso ammoniacal	0,6 gr. diaria	25 annos
Chloreto ferroso	0,4 gr. diaria	8 annos
Phosphato ferroso	0,2 gr. diaria	9 annos

E' importante accrescentar que procuramos a dóse minima unicamente com o ferro reduzido, sendo portanto provavel, que as dóses efficientes com os saes ferricos e ferrosos seja muito menor que as apresentadas aqui. Chamamos de dóse efficiente, aquella que é sufficiente para elevar as cifras sanguineas até proximo ao normal, pois, dóses ainda menores têm tambem acção sobre o sangue, entretanto, sómente conseguem uma regeneração pequena.

As dóses maximas supportadas perfeitamente pelos doentes, elevam-se a 3 grs. diarias de ferro reduzido em individuo de 11 annos, a 1 gr. diaria de sulfato ferroso ammoniacal em individuo de 8 annos. Como já notamos em trabalho anterior, a administração diaria de ferro por tempo longo (10 meses até 1 anno), não traz nenhuma perturbação para os doentes.

Como a regeneração hematica com a administração de ferro não se

processasse de modo uniforme, pensamos na existencia de uma carencia multipla, com o compromettimento de uma ou de varias outras substancias necessarias á hematopoiese normal. Para isso verificar, administramos os seguintes elementos:

	Gr. diarias
Triptophano e histidina, (injecções diarias intramusculares)	—
Figado crú	100
Levedo (Vit. B)	40
Lactato de cobre	0,015
Sulfato de cobre	0,020 a 0,050
Sulfato manganez	0,1
Chloreto de cobalto	0,05
Lecitina	1
Cholesterina	1
Acido arsenioso	0,05

Todas essas substancias foram empregadas no segundo periodo da regeneração, sempre associadas ao ferro. No primeiro periodo foi empregado isoladamente, em um caso, o sulfato de cobre e em um outro caso o lactato de cobre associado ao ferro. De todas estas substancias, uma mostrou-se nociva em dois casos: intoxicação agúda pelo cobre (Obs. 3) e intoxicação chronica pelo mesmo metal (Obs. 13); emquanto que as outras, mostraram-se completamente inefficazes na regeneração sanguinea e sem acção nociva sobre o organismo. A administração de Vit. B, era constituida por dieta contendo levedo, semente de trigo, limão e laranjas. A não ser o figado, que foi administrado em um unico caso, todas as outras substancias foram experimentadas em numerosos casos e em tempo sufficiente para a verificação de sua acção. Assim, podemos assegurar que nestes casos não houve nenhuma modificação sanguinea, interpretavel pela acção dos factores hematopoieticos experimentados (Cobre, manganez, cobalto, triptophano, histidina, arsenico, lecithina, cholesterina e Vit. B). Uma dieta excepcionalmente rica em ferro (Dieta habitual mais 2 ovos, legumes em abundancia, nozes, avelãs, etc...), ou rica em ferro (Dieta habitual carnea e mais 2 ovos por dia), administrada isoladamente ou associada ao tratamento marcial, não intensifica os phenomenos verificados tanto no primeiro como no segundo periodo regenerativo. O mesmo não acontece em alguns casos (Obs. 15), com uma dieta habitual preparada com chloreto de sodio misturado ao sulphato de ferro ammoniacal (5 %), pois verificou-se uma regeneração sanguinea apreciavel. Esta experiencia foi controlada com a Obs. 17. Dois doentes nos quaes se administrava a mesma quantidade de sal de ferro por dia, foram observados durante egual tempo. O resultado mostrou que o

sulphato ferroso ammoniacal, quando misturado ao sal de cosinha, perde metade de sua efficiencia. Repetindo esta experiencia em dois outros doentes (Obs. 20 e 21), obtivemos resultados negativos, na primeira pelo curto praso de observação (7 dias) e na segunda pela inappetencia apresentada pelo doente. Nós pretendemos futuramente retomar estas provas, de tratamento inicial da ancylostomose por uma dieta contaminada pelo ferro, em virtude do successo parcial dos casos aqui apresentados, e pelo inestimavel valor deste methodo no ponto de vista prophylactico. Em trabalho anterior (51), demonstramos que a quantidade de ferro necessaria á manutenção da cura, isto é, á manutenção das cifras hematicas, é muito menor que aquella necessaria ao processo curativo inicial. Nós verificamos que em adulto, fortemente infestado (40.000 ovos de ancylostomo por gramma de fezes), eram sufficientes 0,3 grs. diarias de sulfato ferroso ammoniacal para a conservação do estado hygido do paciente, apezar da actividade constante dos helminthos predadores. Sendo assim, devemos interpretar as experiencias acima, como praticamente sufficientes (nos dois casos de insuccesso, observou-se sempre uma pequena regeneração), pois na porcentagem empregada, o individuo ingere em média 0,6 gr. do sal de ferro.

Queremos deixar assignalado, que a regeneração da anemia, póde ser obtida com administração de ferro, mesmo com dietas muito incompletas (Obs. 11 e 13), não se verificando, como já dissemos acima, nenhuma alteração para melhor do processo regenerativo quando se dava ao doente uma dieta abundante e completa (Obs. 2 e 8). A intercorrencia de uma grave pneumonia lobar (Obs. 18), de malaria (Obs. 18), de pyelite com grandes hemorrhagias pelo tractus urinario (Obs. 26), medicadas convenientemente, não contribuiram para diminuir de intensidade ou de rapidez a marcha do processo regenerativo hematico, provocado com a administrado ferro.

Em um caso (Obs. 16), praticamos no segundo periodo de regeneração uma transfusão sanguinea de 90 c.c. O sangue escolhido foi o de um outro doente de ancylostomose, pois queriamos verificar a existencia de algum factor importante no sangue doente. Isso pensamos, pela observação de que a baixa de intensidade dos phenomenos regenerativos coincidia sempre com o desapparecimento das hematias degeneradas. O resultado desta prova foi inteiramente negativo.

No quadro 6 encontram-se os dados relativos ás modificações operadas no segundo periodo de regeneração, com a administração de vermifugos. O resultado geral mostra bem que a essencia desta modificação é constituida simplesmente por um augmento do numero de hematias, isto é, como si se processasse uma simples concentração do sangue. Entretanto,

Quadro 6.

Observações	Cifras maximas verificadas com o tratamento marcial isolado.					Alterações das cifras anteriores verificadas após administração de vermifugos (sem suspensão do tratamento marcial).					Augmento de no. de hematias	Augmento de Hb o/o	N.o de dias de tratamento marcial isolado.	
	Ht. mmc	Hb o/o	Volume uc.	Hemoglobina yy.	Saturação o/o	Ht. mmc	Hb o/o	Volume uc.	Hemoglobina yy.	Saturação o/o				
1	4,44	73	77	22,8	30	5,20	86	73	22,9	31	0,76	13	69	
3	5,15	82	74	22	30	5,20	95	77	25,2	33	—	13	47	
4	5,17	86	74	23	31	5,12	80	74	21,5	29	—	— 6	28	
5	4,53	74	74	22,6	30	4,53	76	77	23,2	30	—	2	54	
9	5,81	75	62	17,6	29	5,93	82	68	19,1	26	0,12	7	62	
11	4,82	81	77	23,3	30	4,84	83	72	23,6	30	—	2	35	
12	3,78	68	77	24,8	32	4,70	76	77	22,3	29	0,92	8	23	
13	4,01	76	82	26,2	32	4,93	82	72	23	32	0,92	6	26	
14	4.45	69	74	21,3	29	4,71	81	76	23,8	31	0,26	12	86	
16	4,20	73	76	24	31	5,25	85	76	22,4	29	1,05	12	14	[1]
20	4,73	82	82	24	29	5,35	90	79	23,2	30	0,62	8	31	
22	4,65	81	76	24,1	31	5,03	89	76	24,5	32	0,38	13	17	
23	4,16	67	87	22,3	26	5,50	96	80	24,1	30	1,34	29	42	[2]
24	3,55	62	77	24,4	31	5,02	86	76	23,7	31	1,47	24	36	[3]
25	4,22	77	80	25	31	4,85	83	80	23,6	30	0,63	6	39	
	4,63	76	76	23,1	30	5,00	82	75	22,8	30	0,37	6	43	

[1] — Vermifugos de Thymol. Mesma consideração que na nota abaixo.

[2] — A administração de vermifugos neste doente foi feita logo após a terminação da primeira phase de regeneração pelo ferro, dahi o grande augmento da taxa de hemoglobina. Vermifugos de thymol.

[3] — Mesma consideração que a anterior. Vermifugo de tetrachloreto carbono.

é importante para a elucidação da acção dos vermifugos sobre o aspecto sanguineo, um estudo detalhado em cada caso. E' o que passamos a mostrar no quadro 7.

A não serem os casos assignalados (x), todos os outros foram observados em pleno tratamento marcial, no segundo periodo de regeneração, isto é, quando as cifras sanguineas apezar da administração de ferro, vinham se mantendo no mesmo nivel ou elevando-se muito lentamente. Podemos interpretar estas verificações da seguinte maneira:

1) A acção dos vermifugos sobre o sangue é inconstante, podendo mesmo faltar inteiramente.

2) Quando esta acção se faz sentir, ella não depende do numero de vermes eliminados (Obs. 20 e 22), nem do tempo de observação, nem da concomitancia do tratamento marcial (Obs. 16), nem dos purgativos administrados conjunctamente com os vermifugos (Ver obs. 22), não sendo tambem peculiar a um determinado vermifugo (Observamos uma acção positiva com o tetrachloreto de carbono e thymol).

Quadro 7

Observações	VERMIFUGOS				No. de dias após a administração dos vermifugos	No. de vermes eliminados após os vermifugos	Exame de fezes para ovos de ancilostomos, praticado após os vermifugos	Augmento do no. de Hematias por mmc	Modificações dos Indices de Volume e de Hemoglobina
	Mixto (Quenopodio e tetrachloreto)	Tetracloreto	Quenopodio	Timol					
1	1				15		Negativo	500.000	Diminuição
3		1							
5	3						Negativo	—	
10 [1]	1				45			2.200.000	— —
10	1				90			600.000	Augmento do Ind. de Sat. que alcançou a normalidade
12		1			10			500.000	— —
12		1			5			400.000	Diminuição
13	3	1			30		Negativo	— —	— —
14	2	3					Negativo	— —	Diminuição
16				1				— —	
16				1	4			1.000.000	
16				1				— —	
16 [5]			1	3	35			Notou-se uma diminuição da queda de hematias, que vinha se processando	Diminuição
20		1			8	727		— —	Diminuição
20		1			19	3		500.000	
22		1			10	1.025		600.000	
22		1				3		—	
23				1	13			1.000.000	— —
23				2	25			400.000	— —
24	2	1			30		Negativo	1.500.000	— —
25	1	3			45		Negativo	600.000	

[1] — Sem associação com o tratamento marcial.

3) As modificações sanguineas não são muito variadas, notando-se uma diminuição dos indices de Hb. e de Vol. (diminuição sempre passageira), e um augmento do numero de globulos, com o consequente augmento da taxa de Hb. no sangue circulante. Como mostra a média geral dos resultados, este augmento de numero é a modificação mais importante e a unica persistente.

4) A ausencia de todo e qualquer signal regenerativo, nos suggere que a causa deste augmento do numero de hematias esteja em uma simples concentração sanguinea, ou em uma parada da destruição hematica, isto é, em phenomenos differentes daquelles observados em uma verdadeira regeneração sanguinea.

5) Provavelmente, a propriedade toxica commum aos vermifugos experimentados, é a que determina no interior do organismo humano, perturbações que se traduzem finalmente no sangue por um simples augmento do numero de globulos.

Quadro 8

		Dieta administrada aos doentes	Hematias mmc	Hb. grs.	INDICES			Tempo de observação	Hematias mmc	Hb. grs.	INDICES			Diminuição do no. de hematias por mmc.	Diminuição do Ind. Hb. yy	Papel da diminuição do Ind. Hb. na queda da taxa de Hb. (Em o/o)	Observações
					Volume uc.	Hemoglobi. na yy	Saturação o/o				Volume uc.	Hemoglobi. na yy	Saturação o/o				
1	4	Pobre	4,54	9,6	—	21,2	—	2m. 10d.	4,10	9,6	—	23,5	—	— —	— —	— —	
1		Rica	4,10	9,6	—	23,5	—	1m. 10d.	3,16	6,2	69	19,3	28	0,94	4,2	} 60 o/o	
1			3,16	6,2	69	19,3	28	15 d.	3,18	4,7	54	14,7	28	— —	4,6		
2		Comum	3,44	8	—	23,2	—	37 d.	2,88	7,7	—	26,7	—	— —	— —		
		Comum	2,88	7,7	—	26,7	—	1m. 15d.	2,10	2,6	50	12,4	26	0,78	14,3	60 o/o	
3		(Inapetencia)															
		Comum	5,10	12,5	71	24,8	34	3 m.	4,30	8,7	65	20,2	31	0,80	4,6	50 o/o	
		Rica (1)	4,30	8,7	65	20,2	31	2 m.	5,30	8,4	59	15,9	27	+ 1,00	4,3	20 o/o	
		Pobre	5,30	8,4	59	15,9	27	2m. 15d.	4,58	5,5	55	12	22	0,72	3,9	60 o/o	
			5,10			24,8		7m. 15d.	4,58			12		0,52	12,8	80 o/o	
5	4		3,30	7,2	— —	21,8	— —	2m. 15d.	2,18	3,3	—	15,1	—	1,12	6,7	40 o/o	
9(x)		Pobre	4,00	4,7	47	11,7	25	2m. 10d.	3,95	4,4	46	11,1	24	— —	— —	— —	
12(x)		Pobre	2,27	3,3	53	14,5	27	7 d.	1,88	2,5	61	13,3	22	0,39	0,8	— —	
12		Comum	3,80	7,6	74	20	27	1m. 17d.	2,47	3,6	65	14,6	22	1,33	4,0	30 o/o	
14(x)		Pobre	4,39	5,7	48	13	27	1 m.	4,10	5,3	56	12,8	23	— —	— —	— —	
16		Comum	4,15	9,5	77	22,9	30	5 m.	1,73	2,2	52	12,7	24	2,42	7,3	25 o/o	
24(x)		Comum	2,66	4,5	60	17,1	28	2m. 15d.	1,66	2,5	54	15	28	1,00	2,0	15 o/o	
25(x)		Comum	3,30	4,7	55	14,2	26	3m. 10d.	2,75	4,4	58	16	27	0,5	— —	— —	

Processo anemiante:

No quadro 8 acham-se reunidas as observações tendentes a verificar a marcha da anemia. Os casos assignalados (x), foram observados sem qualquer intervenção therapeutica. Nos outros casos, administrou-se ferro até o fim do primeiro periodo regenerativo ou até a completa normalisação do sangue (Obs. 3), depois do que, cancellou-se este medicamento, alimentando-se os doentes com dietas differentes de riqueza em ferro. Quando a anemia se processa, sem qualquer intervenção therapeutica prévia, verifica-se que a degeneração do sangue se faz por uma simples diminuição do numero de globulos. Os indices globulares já fortemente alterados, não mais se modificam ou modificam-se muito ligeiramente, emquanto as hematias diminuem em numero (Obs. 12 e 24). Se o numero de globulos é inicialmente elevado (3 a 4 M.), observa-se uma permanencia do aspecto sanguineo ou uma diminuição do numero de hematias muito pequena (Obs. 9, 14 e 25), mesmo durante longo tempo de observação (1 a 3 meses). Naquelles casos observados após administração de ferro até o segundo periodo da regeneração hematica, poude-se verificar que tanto com dietas pobres ou ricas em ferro, o aspecto sanguineo, póde-se manter-se estacionario (Obs. 1 e 2) por largo tempo (1 a 2 meses), degenerar lentamente (Obs. 3 e 16), ou ainda degenerar rapidamente (Obs. 1 (2a. prova), 2 (2a. prova), 1 e 12). O phenomeno inicial e dominante no mechanismo da anemia é constituido pela degeneração dos caracteres de tamanho e collorabilidade das hematias. Esta degeneração que é observada desde o inicio do processo anemiante, pode ou não ser acompanhada por uma diminuição do numero de globulos. Como demonstra o quadro VII, esta degeneração das hematias é responsavel pelo menos da metade da hypofuncção hematica, o contrario, verifica-se nos casos adeantados da doença, nos quaes havendo hematias já fortemente degeneradas, a maior gravidade da anemia é traduzida simplesmente por uma diminuição do nomero de globulos.

Estas constatações suggerem que factores diversos actuam sobre o numero e sobre os caracteres das hematias. Um delles actuaria de modo constante, pois em todos os casos a degeneração da hematia é phenomeno observado, emquanto que o outro factor actuaria de modo inconstante, ora conjunctamente com o primeiro, ora posteriormente. Na verdade, verificou-se uma degeneração simples dos globulos nas Obs. 3 e 12, onde se póde ver passo a passo (Obs. 3), esta degeneração hematica, que após 7 meses alcançou o limite por nós verificado nesta anemia (Vol. 56 uc., Hb. 13 yy., Sat. 23 %). De outro lado, uma degeneração das hematias acompanhada ao mesmo tempo por uma diminuição em numero, foi observada numerosas vezes (Obs. 1, 2, 5, 12 (2a. prova) e 16); a degeneração das

hematias e posteriormente uma diminuição de numero foi observada em um caso (Obs. 24) e tambem a quéda simples dos globulos em outro caso (Obs. 25).

Importante é chamar attenção para que a degradação qualitativa das hematias póde-se verificar isoladamente ou ao mesmo tempo que uma diminuição em numero, porém, em nenhum caso observa-se o contrario, isto é, primeiro uma diminuição seguida posteriormente de uma degeneração qualitativa.

Ao descrevermos o aspecto hematologico da anemia ancylostomotica, fizemos ver que o elemento mais variavel do quadro hematologico, era o numero de hematias por mmc. Nos casos presentes em que observamos o progresso desta anemia, verificamos que a inconstancia desta cifra tambem existia, pois, para citar os graus extremos, observamos não só a permanencia do numero de globulos (Obs. 3) como tambem uma quéda muito accentuada (Obs. 16) que chegou mesmo a alcançar 50 % de seu valor inicial. Mais adeante tornaremos a esta questão, relativa á existencia de dois factores, differentes entre si por seu modo de actuar na genese da anemia ancylostomotica.

O tempo necessario a se formar uma anemia grave, parece ser muito longo, se nos basearmos nos resultados da obs. 3. Seguramente mais de 1.000 helminthos permaneceram vivos e activos (1.025 ancylostomos eliminados no final da observação) durante o prazo de 7 meses, no fim do qual verificou-se uma anemia de gráo médio (40 % de Hb.). Se levarmos em conta que em alguns doentes, mesmo intensamente parasitados, se póde observar um longo estacionamento do aspecto sanguineo, (Obs. 1, 2), e se considerarmos tambem, que cifras de Hb. abaixo de 10 %, ou numero de hematias ligeiramente abaixo de 1 milhão por mmc., são ainda compativeis com a vida (Obs. 12, 16), poderemos affirmar de modo approximado, que uma anemia de extrema gravidade se processa em individuos mal nutridos entre 1 e 1 anno e meio após a infestação helminthica. Nos casos observados depois de uma prévia administração de ferro, a anemia adquire gravidade, tanto mais rapidamente quanto mais baixa for a taxa de Hb. Assim, nas obs. 2, 5 e 12 verificou-se uma grave anemia entre 1 e 2 meses e meio, emquanto que nas obs. 1 e 16 foram necessarios 4 a 5 meses para se verificar anemia da mesma intensidade. Na obs. 17, o doente por ter exigido alta, não foi medicado com vermifugos, tendo sido medicado fóra do hospital durante uns tres meses com ferro. Um anno após este doente tornou a apparecer no hospital, como uma anemia bastante accentuada (30 % de Hb.), o que vem confirmar o que acabamos de expôr.

Uma dieta rica em ferro, parece não ter nenhuma influencia paralisante sobre o progresso da anemia nos casos graves e nos meios tratados,

emquanto que, nos casos em que o sangue apresenta-se proximo ao normal (2º periodo da obs. 3) foi constatado um effeito sobre o numero das hematias.

Em alguns casos, pesquizamos a acção de hemorrhagias praticadas no decorrer do processo anemiante. Na obs. 6, sangrias diarias de 20 c.c. durante 7 dias consecutivos, não alteraram as cifras hematicas, e na obs. 12 a sangria de 50 c.c. durante 3 dias consecutivos (conservando-se o doente em tratamento marcial, e praticando-se a prova da sangria após a administração de um vermifugo), baixou a taxa de Hb. de 76 % para 67 %, observando-se 18 dias após uma regeneração que elevára esta taxa a 82 %. Portanto, nestas duas unicas provas não se notou acção deprimente das hemorrhagias observando-se mesmo o contrario na obs. 16, pois esta espoliação provocada constituiu um estimulo sobre o sangue.

Pelos resultados até aqui analysados, vimos que a modificação hematica essencial provocada com a administração de ferro, consiste na normalisação rapida das hematias degeneradas, isto é, dos indices que indicam tal degeneração. Quanto á acção dos vermifugos sobre o sangue, o facto principal consiste em um augmento do numero das hematias existentes. Na obs. 19, verificamos a acção conjuncta destes dois factores, applicando logo no inicio do tratamento marcial, a medicação vermicida. Notamos, neste caso, uma rapida e completa normalisação dos indices hematicos e do numero destas cellulas. Assim, a reunião dos dois factores parece se impôr, pela rapidez de cura observada, entretanto, algumas considerações importantes devemos fazer nesta questão. A applicação de vermifugos em organismos anemiados, como já insistimos longamente em trabalhos anteriores, além de perigoso, é na maioria dos casos ineffciente, dada a necessidade urgente de uma prompta regeneração hematica. De outro lado, verificamos que com um numero de hematias muito elevado, a normalisação dos indices hematicos é muito lenta, o que torna contra-indicado um augmento inicial dos globulos, com a applicação do tetrachloreto e medicamentos affins. Sabemos tambem, que no primeiro periodo regenerativo, a applicação isolada do ferro, não só normalisa os indices hematicos, como tambem provoca consideravel augmento do numero de globulos. Portanto, de inicio esta medicação deverá ser feita isoladamente, até o fim da primeira phase de tratamento (indices hematicos normaes ou proximamente nomraes), depois do que, a administração do tetrachloreto, thymol, etc., deverá ser feita, por provocar um rapido augmento das cifras hematicas (agora de hematias normaes), além de desinfestar o organismo parasitado pelos helminthos. E' o que fizemos com bons resultados nas obs. 24 e 25. Entretanto, quere-

mos aqui deixar assignalado, que a somma dos effeitos verificados nestes doentes não é um acto conclusivo, mas simplesmente provavel, em virtude já termos observado (Obs. 3), regeneração egualmente rapida e intensa com o tratamento marcial isolado.

Quanto á reacção de Weber, para pesquiza de sangue nas fezes, verificamos que nas obs. 1, 11, 15, 17 e 21 era ella positiva, resultado de accôrdo com a presença de numerosos ovos de ancylostomos presentes nestes casos. Na obs. 4 e principalmente na obs. 5, na qual pesquizamos o sangue nas fezes em dias consecutivos, verificamos que a sua presença é bastante inconstante, apezar da existencia de numerosos helminthos parasitos.

A pesquiza da eliminação de acido urico na urina, durante o periodo regenerativo sanguineo, não nos forneceu resultados concludentes, pela ausencia de determinações numerosas antes de iniciado o tratamento. Uma maior eliminação pareceu se processar na obs. 2, pois, na elevação da taxa de Hb. de 19 para 67 %, o resultado medio diario, durante 18 dias, foi de 0,85 gr., emquanto que, em periodo posterior, o resultado medio diario foi de 0,26 gr. Na obs. 8 durante 20 dias de regeneração sanguinea (Hb. de 10 a 53 %) a media diaria de eliminação foi de 0,25 gr. Na obs. 11, durante 15 dias de regeneração (Hb. de 13 a 55 %) o resultado médio foi de 0,26, emquanto que, em 20 dias subsequentes, foi de 0,21. Na obs. 13 durante 22 dias de regeneração hematica (Hb. de 10 a 57 %) a média foi diariamente de 0,21 gr.

Na obs. 5 procuramos esclarecer certos factos relativos a perversão alimentar. Collocamos á cabeceria de uma doente, placas de Petri, contendo diversas substancias (terra, barro, ferro reduzido, café e farinha). Depois de se permittir ao paciente comer do que mais lhe agradasse, notamos que no fim de 5 dias uma marcada preferencia pela placa que continha terra. Esta especificidade da perversão alimentar, nós notamos em varios outros casos por cal, por farinha, ou ainda por pequenos pedaços de madeira. Esta doente após o tratamento marcial, tal como aconteceu tambem em outros casos, perdeu completamente a premente necessidade de se alimentar desse modo anormal.

O presente trabalho, essencialmente hematologico, nos fez passar rapidamente sobre a parte clinica da doença. Entretanto, queremos aqui focalizar o edema, porque encontramos alguns dados que possivelmente contribuirão para o esclarecimento de sua formação na anemia ancylostomotica.

O edema accentuado apresenta-se de modo muito inconstante, havendo casos em que este symptoma é completamente ausente. Na anamnese da obs. 19, informa a doente, que o edema appareceu inopinadamente, 15

dias antes de procurar o hospital. Nos casos de anemia experimental, provocada sob a nossa vigilancia pela administração de dieta incompleta a individuos portadores de ancylostomo, nunca verificamos o apparecimento nitido deste symptoma. Na anamnese das obs. 3 e 11, tambem encontra-se informações de um apparecimento rapido do edema, parecendo assim tratar-se de uma perturbação occasional e dependente de factores, que pódem ou não apparecer, no decurso do processo anemiante. O edema desapparece sempre nos primeiros dias de tratamento, mesmo os edemas de grande intensidade.

DISCUSSÃO

Caracteristicas hematologicas da anemia ancylostomotica grave:—

Apezar da importancia da questão e da relativa facilidade em elucidal-a, encontram-se na litteratura concernente á anemia da ancylostomose, as mais variadas e extremas opiniões sobre o aspecto do sangue. Tanto no aspecto morphologico dos elementos cellulares, quanto nas cifras hematologicas, verifica-se nas observações publicadas, uma variação de descripções, que abrangem quasi todos os quadros pathologicos do sangue.

Os valores habitualmente encontrados serão descriptos mais adeante; aqui iniciaremos simplesmente colhendo e analysando as observações anomalas. Primeiramente, trataremos de quadros sanguineos absolutamente inversos daquelles habitualmente descriptos. Queremos nos referir áquelles casos de anemia perniciosa, ou áquelles, citados simplesmente como anemias macrocyticas, isto é, casos em que se verificam Inds. de Hb. e de Vol. acima do normal. Certos artigos publicados no inicio do estudo da anemia ancylostomotica, encaram em um ponto de vista particular as anemias perniciosas, pois que eram denominadas assim, todas as anemias intensas malignas. Isto se verifica no trabalho de Austregesilo & Machado (18), onde as anemias observadas, são nitidamente hypochromicas. Muitas outras anemias perniciosas descriptas na ancylostomose, têm seguramente a mesma significação. Mais importantes são as verificações recentes, descriptas por alguns auctores, de anemia perniciosa no sentido de uma doença bem determinada. Cotti (19) descreve um caso resistente ao tratamento hepatico. O diagnostico differencial não foi discutido, simplesmente porque o exame de fezes demonstrou a presença de ovos de ancylostomo. A leitura desse caso não é convincente, principalmente se observarmos que na zona infestada de onde veio o doente, é commum encontrar-se a presença de infestações sem nenhuma consequencia morbida, facto este verificado mesmo em individuos da familia do paciente. Isto vem mostrar a grande probabilidade da superposição na verminose, de uma anemia perniciosa typica. E como

este, são os outros casos conhecidos, casos raros, que accommettem individuos em zonas nas quaes a infestação pelo ancylostomo é a regra geral.

A descripção de taes casos de anemia perniciosa em doentes infestados pelo ancylostomo, tem sempre uma documentação defficiente, que não permitte affirmar uma relação de causa e effeito entre essa infestação e aquella doença hematica. Não será demais insistir que a presença de ovos de ancylostomo nas fezes destes doentes, não é nenhuma prova definitiva, não só porque a presença de numerosos helminthos no intestino é compativel com o estado hygido, como tambem a possivel intercorrenria de uma anemia perniciosa typica com uma causa propria. Assim interpretou Suarez (20) tres casos de anemia macrocytica encontrados em individuos parasitados pelo ancylostomo. Fieschi (21), tambem falla de uma «superposição morbida», quando observa na Ancylostomose a existencia de anemias macrocyticas.

Alguns auctores assignalam simplesmente uma anemia hyperchromica. Assim Gabaldon (22), em 15 casos observados, verificou em tres uma nitida hyperchromia (Val. glob. de 1,25 a 1,5), sendo a hypochromia a regra nos outros casos. Um exame hematologico detalhado, parece não ter sido feito nestes tres casos, para uma confirmação do resultado, e se levarmos em conta que a administração de ferro melhorou a anemia, veremos que se torna mais improvavel ainda a existencia da hyperchromia observada.

Rosenblum e Malkowa (103) informam que a anemia ancylostomotica póde-se apresentar com caracteres de uma anemia hemolytica, de valor globular proximo a 1. Estes autores baseiam-se em um caso de anemia que veio a fallecer, sem antes ter sido medicado com vermifugos. O diagnostico da ancylostomose foi feito em virtude de ter sido encontrados presos a mucosa duodenal, sómente dois exemplares de ancylostomo.

Alguns autores que apresentam cifras hematicas, consideradas por nós habituaes na anemia ancylostomotica, descrevem entretanto, um aspecto morphologico regenerativo. Passaremos a analysar estas observações e as suas interpretações.

A maioria dos autores dizem ter visto nesta anemia, abundancia de normoblastos, hematias com restos nucleares e polychromatophilia intensa. Já em 1911, Boycott (23) contradisse esta affirmação, mostrando que estes aspectos regenerativos eram inexistentes. Como foi dito em pagina anterior, nós nunca encontramos aspectos regenerativos, e mesmo em alguns casos, quando verificavamos em esfregaços de sangue taes aspectos, o diagnostico suspeito de malaria era logo formulado, e sempre confirmado posteriormente pela anamnese, exame clinico do paciente e verificação do hemoparasito.

Estas variações hematicas tão grandes interpretadas como quadros hematologicos pertencentes a uma doença que se caracterisa por um quadro clinico mais ou menos constante, pódem ser explicadas por diversas causas que seguramente deveriam ter interferido naquellas observações, em que se verificáram resultados afastados do quadro hematico encontrado commummente na doença. Segundo nossa experiencia, a intercorrencia de outras doenças, principalmente a malaria, é geralmente responsavel pela descripção do aspecto morphologico que informa a presença de numerosos normoblastos, hematias com restos nucleares, intensa polychromatophilia, etc.

Outro factor importante, não considerado sufficientemente por alguns pesquizadores, é a phase do processo anemiante em que o doente é observado. Evidentemente, ao se processar a anemia, as cifras hematicas podem apresentar toda a gamma de degradação, desde resultados proximos ao normal, até aquelles encontrados nos casos adeantados. No ponto de vista theorico, o que mais interessa, é sem duvida, procurar o quadro hematologico para o qual tende o processo anemiante, isto é, o quadro sanguineo presente nos casos graves da doença. Ainda um outro factor, e este provavelmente de maior importancia, está na falta de apparelhos para dosagem de Hb. que sejam perfeitamente comparaveis entre si. A esta difficuldade para a comparação dos resultados, vem se sommar a difficuldade da dosagem de Hb. em alguns apparelhos de uso corrente, quando a taxa deste pigmento encontra-se muito reduzida. Nestes casos de anemia extremamente avançada, um pequeno erro na determinação do numero de globulos e da taxa de Hb., quando por acaso é feito em sentido opposto, prejudica enormemente a determinação exacta do Ind. de Hb. (Valor globular), e assim póde induzir ao diagnostico de um typo anemico, na verdade inexistente.

Entretanto, apezar da discordancia dos autores, desde as observações antigas, principalmente aquellas que apresentam a média retirada de numerosos casos, encontramos valores semelhantes aos publicados no presente trabalho. Ashford (24), em 19 casos encontrou uma média de: Ht.— 1,776 — Hb. 21 % — V. glob. — 0,6. Boycott & Haldane (25), encontraram em 33 casos: Ht. — 3,188 — Hb. — 43 % — Val. glob. — 0,67. Emquanto o primeiro autor encontra megaloblastos e megalocytos, os segundos informam simplesmente a presença de megalocytos. Recentemente, Barbaro-Forleo (26) encontrou em 12 casos: Ht. — 2,88 — Hb. — 40,5 % — Val. glob. — 0,70, e Biggam & Ghalioungui encontraram em numerosos casos graves, as seguintes cifras: Ht. 2,90 — Hb. 27,8 % — Val. glob. 0,47. Estes ultimos autores informam uma reticulose pequena nestes casos. Kobayashi (27) encontrou 1,2 a 2,9 % de reticulocytos no sangue peripherico de casos

graves. Autores brasileiros que se occuparam na determinação do quadro sanguineo desta anemia, dão os seguintes valores:

	Ht.	Hb. %
E. Rabello	2,71	48
M. Pereira	1,43	30
P. da Cunha	2,60	20
Pentagna	2,00	20
V. Machado	1,30	
G. Cruls	2,32	25
Mac-Dowell	2,80	
S. Navarro	2,76	
S. Pinto	2,17	27
R. Meira e U. Paranhos	3,00	
J. M. Fonseca	2,75	
P. Minervino		21
Média geral	2,35	27 Val. glob. 0,57

A verificação dos indices hematicos na ancylostomose, foi feita, a nosso conhecimento, unicamente por Suarez (20). Este autor informa a média de dois indices: Ind. Hb. 16, 5 yy e Ind. Sat. 23 % (approx.), observados em casos com anemias em differentes periodos de evolução.

Ao colhermos estes differentes dados, e ao procurarmos o quadro sanguineo da anemia ancylostomotica, não visamos demonstrar qualquer caracteristica fixa e peculiar a essa doença. Na verdade, acreditamos que a anemia ancylostomotica, seja uma anemia do typo hypochromico, microcytico, de aspecto hematologico em tudo semelhante a algumas outras anemias do mesmo typo. O que procuramos verificar na litteratura do assumpto, foram factos sufficientemente documentados, concernentes á existencia de quadros sanguineos differentes daquelles encontrados na grande média e tambem os unicos verificados por nós.

Pela analyse que fizemos, nos permittimos a conclusão da inexistencia desses aspectos anomalos, que fossem seguramente provocados pelos factores etio-pathogenicos. da anemia ancylostomotica. A maioria dessas observações anomalas são mal documentadas, e em outras, não foram feitas pesquizas que pudessem demonstrar a provavel superposição de uma outra doença, em individuo infestado pelo ancylostomo. Assim, podemos affirmar que os factores que determinam a ancylostomose, determinam sempre uma anemia de aspecto fixo e constante.

A media geral dos autores foi retirada de centenas de casos, em diversas phases de evolução da anemia, por isso não incluimos entre esses dados as nossas observações, retiradas sempre de anemias extremas, sem

qualquer intervenção therapeutica efficaz. Procedendo dessa maneira, evitamos casos identicos ás obs. 1, 2, 3, 5, 12, 16 e 24 quando nas phases hematicas regressivas, onde se observam valor globular muito acima do encontrado nos casos extremos. Assim é que, a média de todos os nossos casos (Ht. 2,50 — Hb. 23 % — Hemat. 14 % — Ind. Vol. 56 — Ind. Hb. 13 — Ind. Sat. 23) é nitidamente inferior, quanto ao valor globular, ás publicadas pelos outros autores. Portanto, os nossos resultados devem ser considerados como o limite minimo para o qual tende a regressão da anemia ancylostomotica, e não como uma média geral, pois nella não se encontram os casos já com symptomas da doença apparentes, e com quadro sanguineo ainda com uma degeneração incompleta.

Resumindo, podemos descrever o aspecto da anemia ancylostomotica da seguinte fórma: Presença de anisocytose, com predominancia de microcytos, poiquilocytose, intensa oligochronemia, polychromatophilia muito rara, reticulose pequena (3 %). E' excepcional o encontro de normoblastos, hematias com restos nucleares, anneis de Cabot, ou granulações basophilas. A média das cifras sanguineas demonstra uma diminuição do numero de globulos e uma diminuição ainda maior da taxa de Hb. O volume médio da hematia é diminuido de um terço de seu valor normal, emquanto que o conteúdo de Hb. por hematia é diminuido de metade, observando-se por conseguinte, um Ind. de Sat. tambem diminuido.

A interpretação do aspecto morphologico parece-nos ser bastante simples. Trata-se de um quadro sanguineo que apresenta escassos phenomenos regenerativos, isto é, uma reduzida néo-producção de globulos por parte da medulla ossea, que assim demonstra uma hypofuncção, relativa á intensidade da degeneração hematica.

Quanto ao factor que determina a diminuição do numero de globulos e ao mechanismo desta diminuição, não encontramos qualquer interpretação documentavel. Quanto á diminuição dos indices hematicos, no presente estudo acreditamos ter verificado uma noção de real importancia para a elucidação do mechanismo da anemia. O que se poderia pensar «a priori», seria que a degradação desses indices fosse facto variavel ou então proporcional ao tempo da doença, podendo assim apresentar cifras em todos niveis imaginaveis. Entretanto, observando em doentes hospitalisados o processo anemiante, verificamos que estes indices degeneram progressivamente desde o inicio do processo, attingindo um determinado nivel, além do qual não mais se alteram. Neste nivel inferior os indices hematicos estacionam, não mais se degradando mesmo durante largo prazo de observação (8 mezes). Em alguns casos, este nivel é attingido quando o numero de globulos é ainda normal, sendo que dahi por deante a gravidade da anemia vae se tornar funcção de uma simples diminuição do numero de globulos. Além

desta observação experimental, a média tomada em outros casos em estado adeantado de anemia concorda perfeitamente com aquelles em que a anemia se processou sob o nosso controle. Esta fixidez da degeneração hematica, nós verificamos, consultando a litteratura da questão, não ser propria á anemia ancylostomotica, mas sim a todas as anemias do mesmo typo commum (hypochromicas, microcyticas).

E' o que passamos a demonstrar no quadro em que reunimos dados relativos á anemias hypochromicas e microcyticas publicados por diversos autores. Daquelles que se occuparam de numerosos casos graves, nós retiramos a média dos resultados, emquanto que de outros que estudaram reduzido numero de casos, nós seleccionamos aquelles que apresentavam uma maior degeneração dos indices. Assim procedemos porque queremos verificar quaes os indices de anemias hypochromicas graves e não de anemias moderadas anteriores ao estado final.

	Ind. Vol.	Hb.	Sat.
Osgood (4)	53	13,5	23
Wintrobe (3)	50	14	21
Vaughan & Goddard (28)	60	13,5	22
Bethel e col. (29)	—	14,5	—
Haden (5)	58	13	25
Média	55,2	13,7	22,8

Em anemias experimentaes em ratos, provocadas por uma defficiencia nutritiva de ferro e cobre, Fog (30) encontrou as seguintes cifras nos casos mais graves: Ind. Vol. 50 uc., Ind. Hb. 11, 9 yy, Ind. Sat. 24 %. Estas verificações parecem mostrar que a degeneração maxima dos indices hematicos nas anemias hypochromicas, é identica, não só nas perturbações de metabolismo do ferro no homem, como tambem nas perturbações observadas em outros mammiferos.

Os nossos resultados (56 — 13 — 23) foram retirados de trinta e cinco casos que acompanhamos por largo tempo. Nestes casos foram observadas cifras minimas variaveis, pois em alguns delles, verificamos 45 uc. para Ind. de Vol., 10 yy para Ind. Hb. e 21 % para Ind. Sat., e em outros, verificamos que mesmo durante muito tempo de observação, estas cifras não diminuiam de 60 uc., 15 yy e 25 % nos respectivos indices. Portanto, quando affirmamos que na anemia ancylostomotica a degeneração dos indices hematicos tende para um determinado nivel (56 — 13 — 23), não excluimos pequenas variações em torno das cifras que caracterisam este nivel minimo.

Chegamos assim a verificar, que as cifras minimas observadas na anemia ancylostomotica, concordam de modo notavel com as cifras minimas encontradas por diversos autores em outras anemias hypochromicas e microcyticas. Portanto, entre estas anemias, vem se juntar ao parentesco superficial da hypochromia e microcytose, um parentesco intimo de concordancia numerica dos indices hematicos nellas verificados em casos graves. Este facto vem fortalecer a idéa de um agrupamento destas anemias, que vem sido defendido por diversos pesquizadores e clinicos, que mesmo chegam a consideral-as uma unica syndrome e não differentes doenças. A nosso ver, todas ellas têm de commum a mesma causa essencial de uma perturbação no metabolismo do ferro. Os factores que determinam perturbações nesse metabolismo podem ser multiplos, ou actuarem de maneiras diversas, no entanto, uma vez produzida tal perturbação, ella sempre torna-se apparente por um unido modo. Como será discutido mais adeante, parecer ser uma diminuição da erythrophagocytose normal, que consiste o phenomeno pathologico primario de todas anemias hypochromicas, dahi sobreviria um correspondente atrazo na formação e uma longa vida das hematias na circulação, que se traduziria morphologicamente pela hypochromia e microcytose, sempre observadas em taes anemias. Resumindo: o que verificamos, foi a existencia de uma degeneração hematica limite, para a qual tendem estes globulos envelhecidos, e tambem mostramos a generalidade deste facto para algumas outras anemias do mesmo typo hematologico.

Mechanismo de regeneração da anemia ancylostomotica

Como já dissemos inicialmente, a regeneração da anemia na ancylostomose é um dos pontos menos estudados da doença. Depois de estabelecida a interrelação etiologica entre o helmintho e a doença, procurou-se verificar quaes as modificações sanguineas occorridas com o tratamento vermifugo. Entretanto, um exame cuidadoso nunca foi feito, porque sempre a administração de outros medicamentos acompanhava os vermicidas.

Exemplo evidente do que acabamos de dizer é o trabalho de Baermann (31), feito em 1912. Este autor trabalhou em uma determinada região durante 4 annos. Elle procurava annualmente a média de Hb. em um grupo de individuos, depois de que, administrava vermifugos (thymol) em um grande numero destes trabalhadores da região. Observou que de 70 %, a media após 4 annos subiu a 89 %. Entretanto, verifica-se que o autor com a administração de vermifugos, tambem applicava saes de ferro e arsenico: « .... durch eine sorgfaltige Ernahrung, durch die medikamentose Unter-

stutzung der blutbildenden Organe durch Eisen, Arsen usw. kann nach monatelanger, oft jahrelanger Behandlung eine scheinbare Heilung erzielt werden». E assim foram executadas todas as observações hematologicas, de modo a não se poder assegurar qual dos medicamentos empregados agira sobre o sangue. Porém, a noção de que os helminthos expulsos eram os responsaveis directos e exclusivos das alterações hematicas, levava sempre os pesquizadores a concluir serem os vermifugos as unicas substancias medicamentosas efficientes para a regeneração sanguinea. Contra esta interpretação, ha uma antiga observação de Dock & Bass (32), datada de 1910, em que estes autores informam que a eliminação simples dos vermes é seguida de uma recuperação sanguinea lentissima, porém esta verificação não se enquadrando com os conhecimentos da época, não teve ella grande divulgação. Em 1920, Darling, Barber e Hacker (33) confirmaram este dado em estudos feitos na Malaya e nas ilhas Fidji. Como em tratamento mixtos, de vermifugos e outros medicamentos, a regeneração era algumas vezes muito rapida, estes resultados tornaram muito provavel a existencia de um outro factor curativo, muito mais importante que a simples expulsão dos helminthos. Foi o que verificaram Keefer e Yang (34), em 1929, na China. Calcados nas conclusões dos trabalhos fundamentaes de Whipple e Robbins, experimentaram curar a anemia ancylostomotica sem a expulsão dos helminthos, o que conseguiram com a administração de figado e ferro. No mesmo anno, Kobayashi (27), no Japão, verificava que a administração de ferro reduzido, isoladamente, curava esta anemia e que a expulsão dos vermes não era seguida nas semanas seguintes de nenhuma melhora sanguinea apreciavel. Após os trabalhos de Naegeli (35), que em 1930, applicou com successo em anemias hypochromicas o ferro reduzido em grandes dóses, varios autores brasileiros obtiveram successo com este methodo therapeutico na anemia ancylostomotica. Assim, B. Corrêa e collaboradores (36) verificaram rapidas regenerações hematicas, o mesmo acontecendo a Cruz Lima e L. Couto (37). Ao mesmo tempo que nós, em 1932, confirmavamos e interpretavamos convenientemente estes factos, Rhoads e Castle (38) em Porto Rico, chegavam a resultados identicos examinando 150 casos. Suarez (20) tambem em Porto Rico, e Gabaldon (22), na Venezuela, em 1933, obtiveram curas da anemia sem a eliminação dos vermes, o mesmo se dando, em 1934, com Barbaro-Forleo (26) na Italia, H. Povoa no Brasil (39), Biggam e Ghalioungui (40), no Egypto.

A não ser Kobayashi, que informa um augmento de consumo de oxygenio, normalisação da resistencia globular e da taxa de proteinas do sôro, nenhum outro autor se preoccupou especialmente com a marcha e detalhes da regeneração sanguinea. Aliás, o mechanismo de regeneração nas diversas anemias é um assumpto ainda em inicio, não se verificando na litteratura

publicações detalhadas. A pesquiza dos elementos neo-formados (reticulocytos) e a curva geral da regeneração, foram objectos de alguns trabalhos relativos á anemia perniciosa ou a anemias hypochromicas outras que a anemia ancylostomotica. Faremos referencias a estas pesquizas, á medida que ellas forem interferindo, de algum modo, com os nossos resultados.

Tal como foi observado por Josephs (41) em anemias de adultos, por Minot e Heath (42) em anemias hypochromicas, nós verificamos que sómente 2 a 3 dias após a administração de ferro ha um augmento da taxa de reticulocytos no sangue peripherico. Este facto, já tambem verificado por outros autores, havia sido interpretado como o tempo necessario para evolução na medulla ossea dos normoblastos ahi existentes, para phase seguinte de reticulocytos. Entretanto, como se póde vêr nas interpretações geraes dos resultados, nós mostramos, principalmente naquelles casos em que exames hematologicos completos eram executados diariamente, que neste periodo se processa uma destruição globular intensa. Em collaboração com P. Azevedo (43), em um caso de anemia hypochromica, fallecido, de causa intercorrente em plena regeneração hematica, pudemos constatar uma erythrophagocytose muito intensa nos orgãos ricos em elementos do systhema reticulo-endothelial (baço, figado, ganglios e medulla ossea). Uma outra consideração que mostra a existencia de uma destruição sanguinea com a administração de ferro, são os resultados absurdos que se verificam ao calcularmos os indices hematicos das hematias néo-formadas, quando não levamos em conta esta destruição. Estes nossos resultados estão em perfeito accôrdo com as pesquizas de Pozzan (44). Além de estudos sobre diversas anemias humanas, este autor, experimentando em cobayas, verificou que o primeiro phenomeno regenerativo de uma hemorrhagia aguda, consiste em uma intensa destruição de hematias, por parte das cellulas do systhema reticulo-endothelial. Uma destruição sanguinea como phenomeno necessario a uma néo-producção, não é um facto extranho á concepção de auto-regulação sanguinea de Migayawa. Langen (45), em sua interpretação pathogenica da anemia ancylostomotica, imputa a um deficit alimentar o principal factor etio-pathogenico nesta anemia. Acredita esse autor, que uma ingestão defficiente em lipoides traz como consequencia uma diminuição da destruição hematica, e dahi, segundo a citada concepção de Migayawa, uma diminuição na formação de novas hematias. Este é o mechanismo que nos parece ser o verdadeiro na genese da anemia ancylostomotica, não quanto á substancia em deficit, que acreditamos ser o ferro e não a lecithina como pensa aquelle autor hollandez. Assim, um deficit de ferro no organismo, traria como consequencia primaria immediata uma parada da destruição globular, e assim, uma enorme sobrevida das hematias, tal como verificou Langen. Por isso, comprehende-se que o primeiro

phenomeno provocado quando se administra ferro a um organismo carenciado neste metal, seja o de uma destruição hematica intensa. O producto desta destruição agirá sobre os numerosos normoblastos encontrados na medulla ossea (46), evoluindo-os nos dias seguintes para o estado de reticulocytos. Estas cellulas vão crescendo em numero até attingir um maximo, que na maioria dos casos está no 6º ou 7º dia de tratamento. O maximo de reticulóse guarda uma relação com o numero de globulos anterior ao tratamento. Tal como já haviam verificado Minot, Murphy e Stetson (47) na anemia perniciosa, e Minot e Heath (42) em anemias ferro-sensitivas, nós observamos na anemia ancylostomotica que quanto menor é o numero de globulos anterior ao tratamento, tanto maior a reticulose maxima. E' possivel que este facto possa ser interpretado como uma maior regeneração medullar nos casos mais graves de doença. E' bem provavel existir uma relação entre a gravidade da anemia e o armazenamento de cellulas ou de substancias capazes de regenerar o sangue quando estimuladas convenientemente. Sabe-se que a transformação de medulla gordurosa em medulla erytropoietica activa é muito rapida, do mesmo modo a transformação de medulla vermelha em gordurosa póde realisar-se tambem rapidamente com a administração de ferro, como nós verificamos em trabalho anterior (43). Oehlbeck, Robbins e Whipple (48) mostraram que o armazenamento de cellulas, póde ser acompanhado de armazenamento de uma substancia proxima á hemoglobina, pois estes autores verificaram em cães que a regeneração sanguinea não é proporcional, em alguns casos, á regeneração medullar. Uma reserva de cellulas contendo hemoglobina, ou reserva de substancias hepaticas formadoras de hemoglobina, deve condicionar a violencia e a rapidez da regeneração, e é provavelmente a estes factores, principalmente á reserva cellular, que devemos relacionar os phenomenos verificados no primeiro periodo de regeneração. Convém frisar que denominamos assim o periodo em que as curvas de globulos e Hb. são abruptas (inclinação de 45º approx.), isto é, o periodo em que se verificam os phenomenos regenerativos mais intensos. Na maioria dos casos, no fim deste periodo, observam-se os indices hematicos normaes, apezar de ainda se encontrarem baixas as cifras de globulos e de Hb. Este facto parece demonstrar que os reticulocytos, após uma evolução no sangue, adquirem nesse tempo os caracteres de hematias normaes. Na verdade, o exame do esfregaço não revela mais a presença de numerosos microcytos, e os phenomenos de regeneração baixam progressivamente até alcançar aspectos normaes. No fim do primeiro periodo ou logo no começo do segundo, isto é, approximadamente com um mez de tratamento, na maioria dos casos verifica-se um aspecto morphologico normal do sangue (presença de hematias normaes, sómente diminuidas em numero). Referimo-nos acima, sobre

a evolução dos reticulocytos no sangue, porque verificamos e documentaremos em trabalho a ser publicado, que estas cellulas têm um volume maior que a hematia adulta normal. Fog (30) tambem verificou na regeneração determinada com a administração de cobre e ferro, em ratos anemiados por defficiencia de nutrição, um aspecto macrocytico do sangue nas primeiras semanas de tratamento. No presente trabalho mesmo, verificamos em alguns casos no inicio da regeneração, um Ind. de Vol. muito acima do normal, phenomeno este que desapparece com mais alguns dias de tratamento. Ao contrario das observações de Cruz Lima (19-a), nunca verificamos um Ind. de Hb. acima do normal, o que nos leva a crer que os reticulocytos carregam a mesma quantidade de Hb. que as hematias adultas. Por conseguinte, é uma simples contracção de volume e desapparecimento da substancia reticulo-filamentosa, o que consiste em sua essencia, a evolução de reticulocyto para hematia adulta. As limitações que faz Cruz Lima sobre o emprego de ferro no tratamento da anemia ancylostomotica, não nos parecem muito acertadas, pois que se impunha a verificação de uma hyperchromia persistente. Na verdade, se examinassemos um doente em tratamento, justamente no dia em que verificamos um Ind. de Vol. acima do normal, poderiamos tomar este phenomeno passageiro por uma megalocitose pathologica.

Parece existir uma interrelação entre a normalisação do Ind. Hb. e o numero de hematias anterior ao tratamento. Verificamos que em média, o numero de globulos por mmc., presentes quando se normalisa o Ind. Hb., é o duplo daquelle verificado antes da administração de ferro. Por esta relação, que foi observada nos casos graves, pensamos que as hematias degeneradas tivessem papel importante no processo degenerativo. Entretanto, ao fazermos uma transfusão de sangue degenerado, não chegamos a nenhum resultado que demonstrasse essa hypothese.

Após terminado o primeiro periodo de regeneração nem todos os doentes se comportam do mesmo modo. Os differentes aspectos que se apresentam, estão sempre ligados a quantidade de globulos por mmc. anterior ao tratamento. Como dissemos acima, no inicio do segundo periodo regenerativo, já a qualidade do sangue é normal ou muito proxima a normal, sendo simplesmente variavel em cada caso a quantidade de cellulas na unidade de volume. Assim, em alguns casos verifica-se um augmento gradual de hematias até a normalidade, em outros um augmento muito lento, emquanto que em outros, o numero de globulos permanece estacionario. Outro aspecto ainda mais irregular é verificado naquelles casos em que a numeração das hematias antes do tratamento revela uma cifra normal e indices hematicos intensamente degenerados. Nestes casos verifica-se uma elevação lenta dos indices e um restabelecimento completo do sangue tambem

bastante lento, podendo-se ainda verificar no fim do tratamento, tal como observou Boycott (23), um numero de hematias acima do normal.

Em alguns doentes, experimentamos curar a anemia misturando ao sal de cozinha o sulphato ferroso ammoniacal. Os nossos resultados foram mediocres, entretanto observou-se em alguns casos uma regeneração bem forte. Em virtude de já termos constatado que a medida da normalisação do sangue, a dóse efficiente de ferro necessaria vae pouco a pouco diminuindo, o methodo aqui ensaiado mostra-se mais que sufficiente para a manutenção de uma cura conseguida por tratamento marcial intensivo. Este processo é o que aconselhamos na prophylaxia, baseado em que a eliminação simples dos vermes não cura a anemia, e que as medidas prophylacticas tendentes a evitar o contagio, dão na pratica resultados duvidosos. Portanto, a transformação das condições de uma determinada zona onde anemias graves existem, em uma outra, onde apezar de infestações intensas não ha casos de doença, por meio de uma dieta contaminada em exacta proporção com um sal de ferro, é um programma perfeitamente realizavel na pratica, pois visa um fim (zonas de portadores de parasitos) que já foi observado em condições naturaes. Assim, como nós já insistimos anteriormente se administramos em uma determinada região durante algum tempo (2 a 3 meses), o ferro em grandes dóses nos individuos ahi residentes, bastará para a manutenção da cura obtida, o uso obrigatorio de um sal de cosinha contaminado pelo ferro.

Durante a regeneração sanguinea, dosamos a eliminação de acido urico na urina, porém por defficiencia de dados, não chegamos a conclusões acceitaveis. Entretanto em um caso, observamos um nitido augmento de excreção, tal como verificou Krafka (49) em cão durante periodo post-hemorrhagico. A concordancia que verificamos em nossas observações entre a reticulose maxima e a maior excreção de acido urico, é mais um facto que indica ser o excesso de eliminação deste acido proveniente da transformação final do nucleo dos normoblastos.

Durante todo o periodo de regeneração, foi controlada a actividade dos helminthos parasitas por pesquisas de ovos e de sangue nas fezes dos doentes. Com a reacção de Weber para a pesquiza de sangue, verificamos que este liquido organico não se encontra diariamente nas fezes de individuos intensamente parasitados. Esta inconstancia de sangue nas fezes tambem foi verificada por Langen (45), e este facto torna sem valor o methodo de diagnostico proposto por Duncan White (50), baseado na presença constante de sangue nas fezes de ancylostomados. Pela pesquisa de ovos verificamos uma persistencia approximada do mesmo numero de vermes, e tambem observamos de modo seguro, que a eliminação natural de numero-

sos vermes, não se dá mesmo depois de decorridos mezes de tratamento marcial.

A administração isolada (como analysaremos adeante) de ferro, mesmo com a permanencia de numerosos helminthos activos no intestino, normalisa em alguns casos as cifras sanguineas de modo completo, e em outros, de modo quasi completo, nunca mostrando-se inactiva. Com a normalisação das cifras e do aspecto morphologico, observamos tambem a normalisação da resistencia globular e da taxa de proteinas no sôro. Para o lado de outros departamentos organicos, verificamos a normalisação do coração, evidenciada pelo electrocardiogramma (51), a normalisação renal, evidenciada pelos exames de urina e provas de concentração, a normalisação da alimentação pelo apparecimento do appetite, e desapparecimento das perversões alimentares e das dôres epigastricas, do systema nervoso central, pela disposição ao trabalho e desapparecimento da idiota larvaria tão commum nos casos graves de doença. O metabolismo da agua e das gorduras parecem tambem se normalisar, pois os edemas desapparecem com os primeiros dias de tratamento (51) e a adiposidade pathologica, que simula uma bôa assimilação dos alimentos, já não está presente quando o quadro sanguineo é proximo ao normal.

Todas as nossas observações sobre o mechanismo da regeneração não puderam chegar a conclusões mais detalhadas, em virtude de difficuldade na obtenção de materiaes necessarios, não termos empregado methodos para determinação do volume total do sangue. Na verdade, a maior variação sanguinea se processando na quantidade de hematias por mmc., a determinação do volume total é uma pesquisa que se impõe, para discenir entre uma simples concentração de sangue e uma verdadeira regeneração. Ainda mais, a verificação de Boycott e Haldane (25), de que a anemia ancylostomotica é sempre acompanhada de um consideravel augmento de volume total, é mais um motivo imperioso para o estudo deste phenomeno na anemia ancylostomotica.

Entretanto, a normalisação dos indices hematicos e dos outros elementos do sangue, como tambem dos demais tecidos e apparelhos, é mais que sufficiente para documentar que a administração de ferro provoca uma verdadeira regeneração hematica. Tal não se dá entretanto, com a administração de alguns vermifugos. Nós verificamos que o tetrachloreto de carbono e thymol têm uma acção simples sobre o numero de globulos. Este assumpto, pela sua importancia, será tratado em artigo especial, entretanto, nós aqui nos adeantaremos para informar que o augmento do numero de globulos observado, não tem a menor relação com os helminthos parasitos. Assim é, porque verificamos este augmento não só sem uma eliminação concomitante de vermes, como ainda em doentes que já não tinham

mais helminthos no intestino. De outro lado, verificamos que a eliminação de numerosos helminthos póde não ter nenhuma repercussão sanguinea.

Especificidade do ferro na regeneração hematica da anemia ancylostomotica

A descripção anterior sobre os phenomenos regenerativos é a descripção do effeito causado pela administração isolada de ferro a um organismo ancylostomado. Na verdade, varios outros medicamentos foram experimentados na maioria dos doentes, porém nós verificamos que todos elles são inactivos na regeneração hematica.

Tal como nos trabalhos de Starkenstein (52, 53), nós verificamos que a dóse efficiente de ferro varia conforme o sal empregado. O ferro reduzido deverá ser applicado em dóses massiças, emquanto os saes ferricos e principalmente os ferrosos podem ser usados em dóses muito menores. Não observamos nos saes usados nenhuma inactividade quando administrados em dóses efficientes por via oral, sómente mostrando-se inactivo o glycerophosphato ferrico por via intramuscular. Nas experiencias de Biggam & Ghalioungui (40), injecções intra-musculares de saes de ferro deram resultados inconstantes, e o chloreto ferroso na dóse de 0,3 gr. diarias não se mostrou efficiente. Este ultimo resultado está inteiramente em desaccôrdo com o que observamos, pois a administração de 0,4 gr. diarias deste sal em uma creança, provocou uma forte regeneração hematica; aliás, este sal foi um dos que empregamos em dóses menores, nos parecendo o de mais facil absorpção, o que é muito comprehensivel porque sabe-se que é na fórma de chloreto ferroso que se absorve todo o ferro alimentar. Pela grande instabilidade deste sal explica-se talvez, os insuccessos observados pelos autores acima citados, pois a transformação em chloreto ferrico é sempre muito facil, sendo então necessaria nessa ultima fórma a administração de uma dóse muito mais forte.

Uma outra verificação que indica ser possivel o emprego de qualquer sal de ferro no tratamento da anemia ancylostomotica, é aquella que mostra além da efficiencia dos saes por nós experimentados, ainda a de outros, como o citrato de ferro ammoniacal e o carbonato ferroso (saes ferruginosos que têm um largo emprego em Porto Rico). O sal que preferimos é o sulfato ferroso ammoniacal, por ser de completa tolerabilidade, muito estavel mesmo nas peiores condições, barato, e permittir emprego em pequenas dóses (0,6 gr. diaria em adulto).

No ponto de vista pathogenico, é de interesse primordial o conhecimento dos factores hemoformadores que têm acção efficiente na regeneração da anemia cujo mechanismo procura-se esclarecer. Por isso, applicamos em doentes ancylostomados varias substancias já usadas com successo em outras anemias humanas ou em anemias provocadas em animaes de labora-

torio, ora empregadas isoladamente, ora associadas ao ferro. Procuramos averiguar na Ancylostomose se estas substancias tinham uma acção isolada ou se melhoravam os effeitos regenerativos provocados com a administração de ferro. Tambem experimentamos algumas substancias, que, segundo interpretações pathogenicas emittidas por alguns autores, deveriam melhorar ou curar a anemia aqui estudada.

Factores hematopoieticos organicos

Figado:—Após as classicas experiencias de Whipple e Robbins e a sua applicação pratica por Minot e Murphy (54 e 55), esta substancia foi empregada em quasi todas as anemias. Sabe-se que a sua efficiencia está limitada á anemia perniciosa ou anemias do mesmo typo, entretanto recentemente, separou-se tambem uma fracção activa em anemias hypochromicas. Ottenberg (56) assignala que esta fracção póde ser util quando administrada junto com o ferro.

As nossas verificações se limitaram a um caso, onde o figado crú foi administrado com ferro no segundo periodo regenerativo, após um longo estacionamento das cifras hematicas. Neste caso o resultado foi inteiramente negativo. A alimentação com figado crú tambem foi usada em 9 casos por Biggam & Ghalioungi, que administraram 250 grs. diarias durante 6 semanas, após prévia medicação vermifuga. Ora, os resultados verificados por estes autores, e por elles attribuidos á acção do figado administrado, são os mesmos que verificamos com a administração do tetrachloreto, thymol, etc. Na verdade, estes autores observaram sómente durante 3 mezes o grupo de doentes submettidos unicamente á medicação vermifuga, chegando á conclusão que este processo therapeutico não provocava nenhuma alteração sanguinea. Em proximo trabalho, relativo particularmente a estes estudos, nós mostramos que após largo tempo de tratamento com vermifugos o numero de globulos por mmc. augmenta consideravelmente, emquanto que a Hb. augmenta muito pouco, se compararmos com o grande augmento verificado no tratamento marcial; protanto, o resultado attribuido por aquelles autores a uma acção do figado ingerido, não é senão o resultado tardio da administração dos vermifugos applicados anteriormente. Keefer e Yang (34) affirmam que a reunião do figado ao ferro provoca regenerações mais violentas que a administração de um dos dois isoladamente. Não observaram estes autores a regeneração hematica provocada com a administração isolada de ferro e, na verdade, os resultados por elles obtidos com o tratamento de ferro associado ao figado, são perfeitamente comparaveis com aquelles obtidos com a administração isolada do primeiro destes medicamentos. Gabaldon (22), tratando 15 casos de ancylostomose com um processo therapeutico mixto, no qual tambem constava a administração de 100 grs. diarias de figado crú, obtêm resultados que são analogos

aos nossos, ainda com a administração isolada de ferro. Rhoads e Castle, informam que a administração da fracção hepatica efficiente nas anemias em cães, provocadas por hemorrhagias, têm uma acção moderada na anemia ancylostomotica, porém nunca comparavel á acção isolada do ferro. Acreditamos que esta acção moderada possa correr antes por conta do ferro contido nestes extractos hepaticos, do que por acção direta delles.

Podemos pois concluir, que a anemia ancylostomotica não reage de maneira apreciavel ao tratamento hepatico, tanto com a administração da fracção curativa da anemia perniciosa como da fracção empregada com successo nas anemias experimentaes provocadas em cães por hemorrhagias.

Vitamina B:—A concomitancia de pelagra e ancylostomose é descripta por numerosos autores (Baas (57), Binetti (58), Pisenti & Mandolesi (59), Santini (60) e Woodock (61), Biggan e Ghalioungui (40)).

Nessa avitaminose foi observada uma anemia, cujo quadro sanguineo é semelhante aquelle que verificamos em alguns casos de ancylostomose, quando apezar de administração de ferro, os phenomenos regenerativos estacionam em um determinado nivel, não mais se observando uma completa normalisação hematica.

Kynkoff (62), estudando nove casos de pelagra, verificou que a anemia era moderada, variando a taxa de Hb. de 65 a 80 %, a dos globulos entre 3,6 a 4,8 M., oscillando o valor globular em volta de 0,90. Experimentalmente esta anemia foi verificada em ratos com as mesmas caracteristicas geraes que as observadas no homem por, Sure, Kik e Smith (63) e por Sure, Kik e Walker (64).

Chamou-nos a attenção, pelo facto de admittirmos ser a principal alteração da anemia ancylostomotica uma perturbação no metabolismo do ferro, o trabalho de Yoshiue (65) e o de Haramaki (66), que demonstraram uma influencia consideravel de diversas vitaminas na assimilação do ferro alimentar. Tambem Kawamura (67) informa a importancia das vitaminas nas secreções intestinaes. Todas estas analogias entre outras anemias e a que aqui estudamos, nos levou a averiguar a influencia do componente anti-pelegroso (Vit. B2 ou Vit. G) da Vit. B, sobre a regeneração hematica. Administrámos levedo com uma dieta rica em Vit. B2, conjunctamente com o ferro no segundo periodo regenerativo, ou isoladamente antes de qualquer tratamento, obtendo em todos os casos um resultado negativo.

Triptophano, hystidina e substancias pyrrholicas:—A carencia de de um factor organico nas anemias experimentaes por hemorrhagias, é um ponto defendido por alguns autores. Fontès e Thivolle (68), em varios trabalhos, verificaram a influencia do tryptophano e da hystidina na regeneração destas anemias experimentaes. Recentemente, Barbaro-Forleo (26) affirma ter obtido resultados satisfactorios com um preparado composto

de ferro e de um grupo pyrrholico. Este ultimo autor acredita que nas anemias por hemorrhagias, haja uma carencia total dos principios componentes de hemoglobina. Assim, além da substancia inorganica—o ferro—haveria tambem uma carencia da substancia organica encontrada no hemochromogeno. Como sabemos, a hematia é constituida chimicamente por 70 % de albuminas e agua e 30 % de hemoglobina. Destes 30 %, 95 % é constituido pela globina e 5 % pelo hemochromogeno; esta ultima substancia é formada por um atomo de ferro bivalente preso a quatro anneis pyrrholicos. Portanto, o organismo guardaria sómente a possibilidade de formar a globina, sendo necessarios para a formação do hemochromogeno a administração dos seus componentes fundamentaes (ferro e grupos pyrrholicos).

Administramos em um caso, durante 1 mez, em injecções diarias, o triptophano e a hystidina, sem observarmos o menor resultado positivo sobre o sangue. Quanto á existencia de uma carencia pyrrholica na ancylostomose, basta mostrar que os resultados apresentados por Barbaro-Forleo são comparaveis aos nossos com administração isolada de ferro por via oral, ou mesmo em alguns casos, são elles nitidamente inferiores.

Lecithina:—Segundo a opinião de Langen (45), uma carencia de lecithina determinaria a anemia ancylostomotica. Este autor, procura corrigir o aspecto sanguineo nessa doença com administração de uma dieta rica em lecithina, e interpreta os seus resultados negativos por uma incapacidade intestinal na assimilação deste lipoide.

Administramos lecithina dissolvida em azeite, conjunctamente com o ferro, sem obtermos nenhuma acceleração do processo regenerativo. Isoladamente, obtivemos resultados negativos em diversos doentes. Como a defficiencia de lecithina se traduz no sangue por uma relativa cholesterinemia, administramos em alguns casos a cholesterina, com o fim de averiguar qualquer aggravação de quadro sanguineo. Tambem aqui, só obtivemos resultados regativos. A inexistencia de uma perturbação primordial na relação lecithina-cholesterina como factor na genese da anemia ancylostomotica, acha-se documentada em um nosso trabalho anterior (51), onde mostramos que a simples administração de ferro corrige as anomalias existentes no coefficiente lipocytico.

Administração de dietas ricas:—Nós procuramos verificar inicialmente a acção de dietas ricas em ferro, e depois de outras dietas abundantes e variadas. Nunca verificamos uma melhora apreciavel em um caso de anemia grave, com a administração de qualquer uma destas dietas. Mesmo moderadas respostas a este tratamento, como verificou Suarez (20), nós nunca vimos.

Entretanto, observamos que quanto mais proximos do normal está o quadro sanguineo, tanto mais importante é a influencia da dieta.

Sem acção nos casos graves, uma dieta rica em ferro contraria os factores que determinam o processo anemiante naquelles casos que apretam sómente anemias moderadas, e quando o sangue já se encontra normal. uma dieta rica em ferro impede o apparecimento da anemia, como demonstra cabalmente a existencia de portadores de grande numero de helminthos sem nenhum symptoma de uma discrase sanguinea. [4] Averiguamos esta acção de dietas ricas, sómente durante alguns mezes, sendo possivel que uma observação durante annos demonstre alguns resultados positivos. Porém, provavelmente um resultado positivo não póde ser obtido nitidamente, porque mesmo com a administração das dietas as mais ricas, a quantidade de ferro ingerida pelo paciente é comparavel, em ordem de grandeza, ao ferro eliminado pelos helminthos no intestino. Com as reservas marciaes esgotadas, o organismo mostra-se incapaz de uma regeneração marcada, o contrario acontecendo após administração de ferro em grandes dóses, pois ahi uma grande regeneração hematica rapidamente se faz sentir. Depois de recompostas as reservas, a administração de uma dieta rica equilibra o excesso de ferro eliminado pelos helminthos infestantes, e assim consegue manter fixa a quantidade deste metal no interior do organismo humano, e por conseguinte, garantir a completa normalidade do metabolismo sanguineo.

Factores hematopoieticos inorganicos.

Arsenico:—Medicamento indicado ha muito tempo nas anemias, porém sem nunca ter sido submettido a um controle experimental serio. Ottenberg (56) desacredita em sua acção hemoformadora, porém como o seu emprego juntamente com o ferro, seja regra geral nas observações antigas sobre a anemia ancylostomotica, tivemos que verificar a sua acção, para podermos affirmar que os phenomenos regenerativos observados nessa anemia, corriam nestes casos por conta da acção isolada do ferro. Empregamos o acido arsenioso com resultados absolutamente negativos.

Cobalto e manganez:—Waltner e Waltner (69) mostraram que a administração de cobalto em ratos, produzia um notavel augmento do numero de globulos. Estas pesquizas foram depois confirmadas por Mascherpa (70), Myers, Beard e Barnes (71), Orten, Underhill, Mugrage e Lewis (72) e por Stare e Elvehjem (73). Os penultimos autores verificaram que a junção de manganez tem uma influencia estabilisadora nas modificações causadas pelo cobalto. Whipple & Robbins (74) verificaram que em anemias experimentaes por hemorrhagias em cães, não só o manganez, como

---

[4] Ao contrario do que haviamos publicado anteriormente, não conseguimos manter as cifras sanguineas com uma dieta rica em ferro, após uma cura previa com administração de ferro inorganico Entretanto, este resultado não deverá ser interpretado como uma experiencia negativa, porque além de a termos praticado em um unico caso, a fizermos em más condições, pois não foi possivel um controle directo e diario da dieta empregada. Tambem se deverá levar em conta que escolhemos para esta prova o doente que apresentava a maior infestação por nós observada.

tambem o zinco, aluminio, antimonio, potassio, phosphato e iodeto de calcio, não tinham qualquer acção sobre o sangue. Verificaram mais, que o cobre, manganez ou zinco, quando associados ao ferro, não modificavam em nada os phenomenos de regeneração hematica provocados por este ultimo metal. Estes resultados foram interpretados pela diversidade dos mechanismos productores destas anemias experimentaes, pois os primeiros autores a provocavam por uma carencia alimentar, emquanto que os ultimos, por uma subtracção de sangue.

Obtivemos resultados inteiramente negativos com a administração de 0,05 gr. diaria de chloreto de cobalto e 0,1 gr. diaria de sulphato de manganez.

Cobre:—Hart, Steenbock, Wedell e Elvehjem (75), demonstraram em ratos, que anemias experimentaes produzidas por uma defficiencia alimentar, não apresentavam phenomenos regenerativos após administração de ferro chimicamente purificado. Estes autores, posteriomente demonstraram que a presença de traços de cobre tornavam o ferro capaz de curar tal anemia. Elvehjem & Sherman (76), procurando elucidar o mechanismo deste phenomeno, verificaram que o ferro puro era perfeitamente assimilado pelo intestino dos ratos e armazenado no figado. Em seguida, com a administração de cobre puro, este ferro armazenado era utilisado pelo organismo, apparecendo então no sangue, intensos phenomenos regenerativos. Segundo Fontès & Thivolle (68), o cobre occupa o lugar de ferro no figado e por este mechanismo explica a acção isolada do cobre em anemias experimentaes por hemorrhagias em cães. Demonstrou-se assim, que o cobre não era necessario á assimilação do ferro, mas sim, ao seu aproveitamento para a formação hematica. Titus, Cave e Hughes (77) assignalaram que o manganez é tambem efficiente quando associado ao ferro na cura da anemia, e Myers e Beard (78) affirmam que outros numerosos metaes têm a mesma propriedade. Estes ultimos autores, Mitchell e Schmidt (79) e Mitchell e Vaughn (80), dizem mesmo que o ferro isoladamente, previne ou cura a anemia. Estes trabalhos não são confirmados por Underhill, Orten e Lewis (81), que voltam a mostrar a inutilidade da administração de ferro chimicamente puro na cura da anemia, como tambem, a especificidade do cobre como agente catalitico indispensavel. De todas estas experimentações, um facto importante foi seguramente adquirido — a necessidade da presença de traços de cobre no metabolismo normal do ferro. A quantidade de cobre necessario é minima, agindo este metal como catalitico. Em seguida a estas pesquizas feitas em ratos, o cobre foi applicado em numerosas anemias humanas, principalmente naquellas em que o ferro encontrava efficiente emprego. Evidentemente, no homem, a administração de ferro chimicamente puro, é impossivel, por ser impraticavel o preparo

de uma dieta que não contenha uma minima quantidade de cobre. Portanto, a necessidade de cobre para o normal metabolismo do ferro é uma generalisação das experiencias executadas em ratos, e uma carencia de cobre—substancia que age em minimas quantidades—nunca foi absolutamente demonstrada no homem. Alguns autores affirmam que com a administração conjuncta de ferro e cobre, obtem-se uma regeneração mais apreciavel em anemias humanas. Ao analysarmos estas observações, veremos que o effeito da juncção do cobre é minimo e bastante inconstante. Recentemente, numerosos autores mostram-se contrarios, e a nosso ver com razão, á applicação do cobre na therapeutica de anemias humanas. Ottenberg (56) diz:

> «The recent experimental proof that minute amounts of copper necessary in order to get the full effect of iron has led to the widespread addition of copper sulphate to iron in the treatment of hypochromic anemias. There is a good deal of doubt at present whether this is clinically necessary or justifiable. It must be remembered that the amount of copper needed is so small that its effect was discovered only when extraordinary and special precautions were made to remove all traces of copper from the food and from the administered iron. The ordinary preparations of iron and the ordinary diet probably contain all the copper that is needed; and as copper sulphate is somewhat upsetting to the digestion, it is questionable whether copper is a necessary addition to the therapeutic armamentarium».

Em artigo de divulgação do J. Am. Med. Ass. (82), informa o articulista que dieteticamente ha mais perigo de uma ingestão de cobre em excesso que em defficiencia. E mais adeante diz que a apressada inclusão do cobre nos programmas therapeuticos actuaes póde ser imprudente.

Mackay (83) demonstrou a inefficiencia do cobre no tratamento da anemia nutritiva infantil e concluiu pela inexistencia de uma carencia mixta cupro-marcial. Heath (84), concluindo um dos seus recentes trabalhos, diz «... and that it is inadvisable to give copper salts as a routine measure in hypochromic anemias in adults».

Entre nós, H. Povoa (39), em extenso e documentado trabalho, verificou a acção do cobre na anemia ancylostomotica, cujos resultados lhe fizeram chegar á conclusão de uma carencia mixta cupro-marcial nessa doença. E' claro que a demonstração experimental de uma carencia marcial isolada é impossivel, em qualquer anemia humana, pois como dissemos acima, a administração isolada de ferro chimicamente puro é impraticavel no homem. Entretanto, os resultados apresentados por este autor, e tambem por

Biggam & Ghaliongui (40) e Gabaldon (22), que usaram o cobre associado ao ferro no tratamento da anemia ancylostomotica, são inteiramente comparaveis aquelles em que o ferro foi administrado isoladamente. Os nossos resultados foram inteiramente negativos. Associado ao ferro, o cobre não modificou para melhor a marcha da regeneração hematica, e administrado isoladamente, mostrou-se inactivo com os methodos e apparelhos de pesquisa que empregamos.

Chamaremos attenção ainda, que qualquer pequena acção de uma substancia sobre o sangue anemico, não permitte a conclusão da existencia de uma carencia da dita substancia no organismo doente. E na verdade, na dosagem do cobre no sangue, encontrou Póvoa um augmento bastante apreciavel, que deve ser interpretado unicamente, se não quizermos fazer simples hypotheses, como uma prova de inexistencia de tal carencia.

Com todos os dados aqui apresentados e analysados, parece ficar demonstrado que o ferro é a unica substancia realmente activa, isto é, a unica que provoca uma verdadeira regeneração hematica na anemia ancylostomotica.

Marcha do processo anemiante.

A possibilidade de curar o doente apezar da permanencia dos helminthos nos deu a opportunidade de observar detalhadamente a marcha da anemia, quando, suspendendo a administração de ferro, collocavamos o doente em uma dieta incompleta. Tambem o estado social dos individuos estudados, a maioria indigentes, tornou praticavel a observação, pois a maior permanencia destes pacientes no hospital não lhes trazia nenhum inconveniente serio, como demonstram os poucos casos que perdemos por exigencia de alta da parte do doente ou de sua familia. E assim, pudemos no homem, verificar passo a passo os phenomenos degenerativos de uma anemia hypochromica, durante um longo tempo.

Ashford, Payne e Payne (104), acreditam em uma influencia importante da migração das larvas no organismo para a formação da anemia. Nos casos por nós observados, a possibilidade de contaminação era nulla, e a não ser quanto ao facto pouco provavel da permanencia de larvas migratorias após mezes ou mesmo annos do afastamento do doente das regiões infestadas, poderemos affirmar que o processo anemiante se verifica tambem unicamente pela actividade dos vermes adultos.

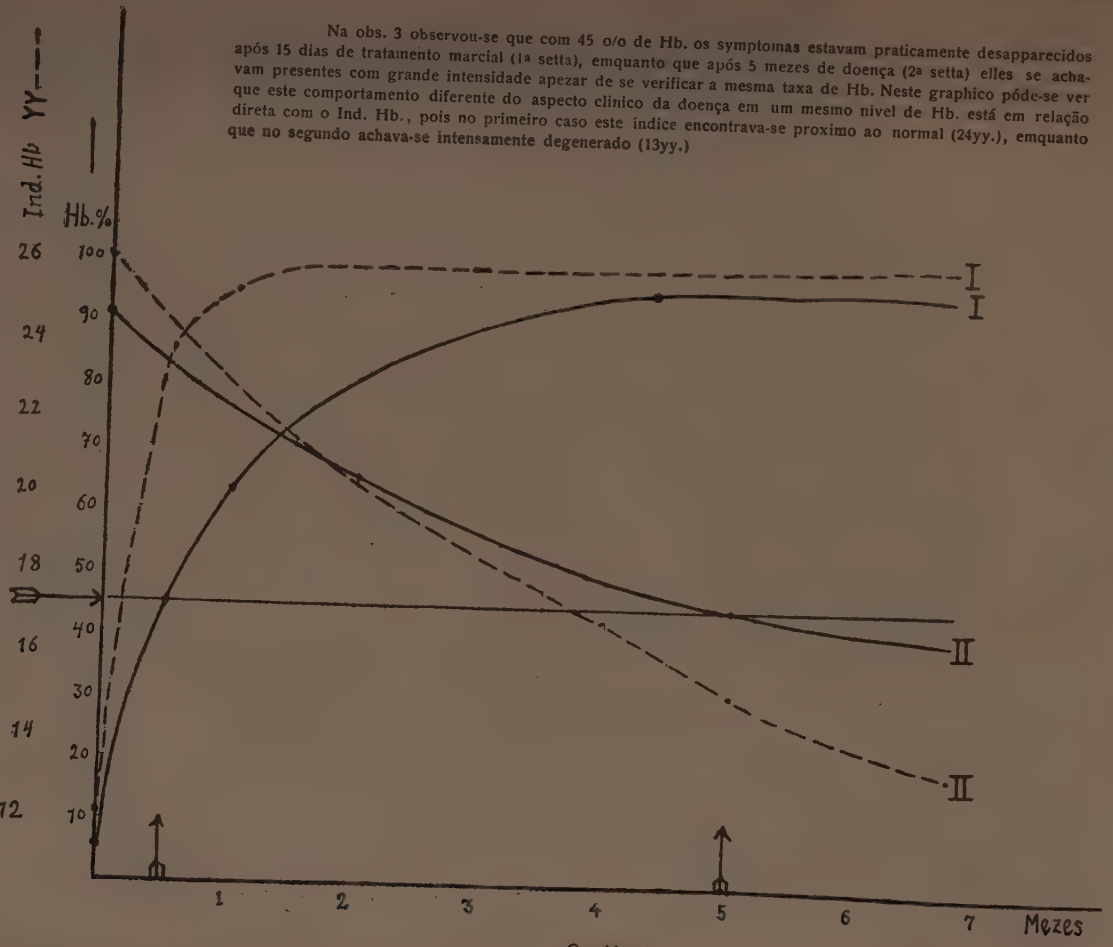
A regressão que observamos partiu em alguns casos de um quadro sanguineo inteiramente normal, emquanto que em outros, provocámos uma regeneração incompleta, suspendendo o tratamento quando a taxa de Hb. se encontrava em differentes niveis mais baixos que o normal.

O phenomeno primario e presente em todos os casos, phenomeno que caracterisa este typo de anemia, é a degradação da qualidade da hema-

tia. Assim, verifica-se progressivamente uma diminuição dos indices hematicos, que tendem a alcançar uma degeneração maxima, depois do que estacionam. Esta qualidade defficiente da hematia, parece ter uma grande importancia nos processos organicos geraes. Em alguns casos verificamos que ao alcançar a taxa de Hb. metade do seu valor normal, isto é, em casos de anemias moderadas, já os symptomas da doenças são muito apparentes e o quadro sanguineo nesta phase póde mostrar uma degeneração completa dos indices hematicos, e apezar disso, um numero normal de globulos. Se lembrarmos das verificações de Boycott e Haldane (25), que encontraram uma hydremia nos casos graves de ancylostomose, veremos que mesmo nestes casos de cifras normaes de hematias por mmc., na verdade, póde haver um numero de hematias acima do normal. Portanto, apezar de um numero normal ou mesmo superior ao normal, basta a degeneração qualitativa das hematias, para o apparecimento de graves symptomas da doença. Mais uma prova que esta degeneração por si só, tem uma importancia capital no apparecimento e na gravidade dos symptomas, é a verificação que já assignalamos anteriormente, relativa ao differente aspecto symptomatico em anemias de mesma intensidade. Isto se dá conforme o sentido da progressão hematica, porque, ao attingir 50 % de Hb. com o tratamento marcial (hematias já normaes) a maioria dos symptomas já desappareceu, emquanto que ao attingir esta mesma taxa de Hb. no sentido de uma regressão sanguinea (hematias já fortemente degeneradas), os symptomas já se encontram presentes de modo muito intenso. Este facto é visto claramente no graphico 8 que é formado com dados retirados da Obs. 3. Assim se explica que em todos casos graves de ancylostomose (symptomas intensos), os indices hematicos encontram-se sempre degenerados, pois como vemos aqui, são estes indices que determinam a gravidade dos symptomas.

Este phenomeno de degeneração dos indices hematicos até um nivel determinado, é o unico que está em estreita ligação com a perturbação do metabolismo marcial. Quando se administra ferro, a modificação sanguinea fundamental é constituida justamente pela rapida normalisação destes indices. Haeusermann (85) verificou em homem adulto, uma anemia provocada por uma defficiencia marcial de origem puramente nutritiva. Este individuo alimentava-se desde creança de um modo inteiramente anomalo, resultando alguns annos mais tarde, um quadro sanguineo que apresentava 5M. de hematias por mmc. e 60 % de Hb., portanto, um valor globular tão baixo como os que verificamos na ancylostomose, acompanhado de uma cifra normal de hematias Schultze (86) é tambem de opinião que na erythropoiese deve-se separar a synthese da hemoglobina da formação de globulos. Nós pensamos, e acreditamos que venha a dar no mesmo, que a

Na obs. 3 observou-se que com 45 o/o de Hb. os symptomas estavam praticamente desapparecidos após 15 dias de tratamento marcial (1ª setta), emquanto que após 5 mezes de doença (2ª setta) elles se achavam presentes com grande intensidade apezar de se verificar a mesma taxa de Hb. Neste graphico póde-se ver que este comportamento diferente do aspecto clinico da doença em um mesmo nivel de Hb. está em relação direta com o Ind. Hb., pois no primeiro caso este índice encontrava-se proximo ao normal (24yy.), emquanto que no segundo achava-se intensamente degenerado (13yy.)



Graphico 8

qualidade do globulo e a quantidade destas cellulas na unidade de volume são devidas a factores differentes. Schultze, em experiencias em ratos, chega á conclusão que o ferro regula a qualidade e quantidade dos globulos, emquanto que outros metaes, como o cobalto, nickel e cobre, regulam sómente a quantidade. Na ancylostomose não ha defficiencia dos metaes cobalto e cobre, o mesmo acontecendo, provavelmente com o nickel. Assim, o factor que determina o numero de globulos na ancylostomose, se na verdade existe um factor especial para este fim, elle nos é ainda desconhecido. Aliás, uma observação importante é aquella que procurará determinar se a diminuição de globulos na anemia ancylostomotica, seja ou não unicamente fructo de uma diluição sanguinea. Outras considerações nesta questão faremos na nota seguinte, sobre a acção dos vermifugos no quadro hematico, pois ahi observamos oscillações do quadro sanguineo relacionadas unicamente com a numeração das hematias.

Pathogenia da anemia na Ancylostomose

Quanto á doutrina toxica não mais nos referimos, e quanto ao principal factor na genese da anemia ancylostomotica—nutrição defficiente — tambem não nos occuparemos, pois seria repetir analyses e documentações de um nosso trabalho anterior (51).

Trataremos aqui unicamente da acção do verme na producção da anemia, e em seguida, relacionaremos os resultados do presente estudo com doutrina pathogenica por nós emittida anteriormente (87).

A inexistencia da toxina secretada pelo ancylostomo nos leva a considerar outros phenomenos occasionados por estes vermes no intestino humano. As lesões intestinaes e as perturbações gastricas, sempre acompanham todas as doutrinas explicativas sobre a formação da anemia. Então, após os trabalhos de Rotter (88), que descreve no intestino delgado do homem lesões atrophicas e cicatriciaes, estas perturbações foram sempre consideradas de valia na genese do processo anemiante. Rotter explica a permanencia do quadro anemico após a eliminação dos helminthos, pela persistencia das lesões intestinaes por elles occasionadas. Langen (45) assignala que em virtude destas perturbações intestinaes, não se consegue corrigir a anemia quando se administra uma dieta rica em gorduras. E' evidente que qualquer lesão intestinal deva perturbar ou pelo menos difficultar os processos assimilativos no intestino, entretanto, muito differente é considerar sem qualquer base experimental esta idéa intuitiva, como um dos factores dominantes na genese da anemia.. Uma pesquiza detalhada da funcção assimiladora do intestino na ancylostomose não foi até agora estudada, sómente tendo alguns autores verificado a funcção gastrica. Garin, Rousset & Gouthier (89), observaram que a acidez gastrica é normal, não sendo influenciada mesmo nos casos de intensas infestações. Suarez (20)

confirma este dado, porém nota que a anemia póde ter uma influencia perturbadora. As perversões alimentares e a falta de appetite quasi sempre presentes nestes doentes, foram tambem interpretadas como perturbações indirectas das lesões gastro-intestinaes. Nós verificamos que a cura da anemia pelo ferro, provoca desde os primeiros dias de tratamento um appetite devorador e tambem o desapparecimento completo de toda e qualquer perversão alimentar. Este ultimo facto é deveras surprehendente, si tivermos em mente a intensidade desta perversão na ancylostomose, magistralmente descripta por Lutz (90). Mesmo em alguns casos, as dôres epigastricas desapparecem com o tratamento, e talvez este symptoma, que parece ser a primeira vista, provocado directamente pela actividade helminthica, tenha qualquer relação causal com a anemia. Alguns auctores tambem imputam ás lesões intestinaes a necessidade de dóses massiças de ferro para o tratamento efficiente. Sabemos que quando empregamos um sal ferroso, póde-se administrar dóses bem menores que as de ferro reduzido. Entretanto, mesmo assim, estas dóses pequenas (20 a 40 centgrs.) são muito maiores que a quantidade de ferro alimentar. Nós achamos que a necessidade de uma administração de ferro muito maior que a do ferro alimentar, deva ser interpretada pela presença de um esgotamento das reservas deste metal, e não como um indicio de uma perturbação intestinal. Para a recomposição destas reservas, por meio da administração do ferro inorganico, dever-se-ha empregar grandes dóses, porque a assimilação do ferro nessa fórma é muito menor que na fórma organica, sendo sómente absorvida uma parte minima dos centigrammos empregados.

Queremos assignalar sómente, que não podemos interpretar por uma perturbação da assimilação a necessidade do emprego de dóses grandes de ferro, sendo para isto absolutamente necessario o estudo do «bilan» deste elemento nos ancylostomados. Agora, o que torna grandemente improvavel que estas lesões intestinaes tenham uma real importancia na genese dessa anemia, é a coexistencia em numerosos individuos espalhados por diversas zonas do globo, de infestações intensissimas e um aspecto sanguineo normal acompanhado de um estado geral perfeitamente hygido. Como explicar este facto, cuja existencia e generalidade não se poderá por em duvida ? Poderiamos talvez, invocar uma condição individual, aliás uma noção que na maioria das vezes procura esconder ignorancia no assumpto. Porém, então teriamos que imaginar esta condição individual com uma distribuição regional, porque estes portadores são encontrados em zonas mais ou menos bem determinadas. E' impossivel documentar uma certa immunidade á acção dos helminthos nestes individuos, e nós acreditamos ter mostrado uma explicação razoavel, quando procuramos docu-

mentar nestes casos a presença de um metabolismo marcial perfeitamente equilibrado (51).

Resta examinar a eliminação exaggerada de liquidos organicos provocada por estes helminthos: a secreção exaggerada de muco e o extravasamento de sangue pelas feridas intestinaes. A eliminação exaggerada de muco, tem na ancylostomose muita importancia, depois que Schmidt (91) demonstrou que é por este liquido organico que se faz a eliminação normal do ferro. Comprehende-se então, que a acção do ancylostomo vem se fazer justamente na eliminação dos liquidos organicos mais importantes no metabolismo do ferro. Um, muco intestinal, pelo qual elle é normalmente eliminado, e o outro, sangue, onde se acham contidas approximadamente 3/4 partes da quantidade existente normalmente no organismo. Nós acreditamos, e passaremos a documentar, que este factor (hemorrhagia-muco) tem grande importancia na genese da anemia, porém como explicamos adeante, uma importancia de natureza secundaria.

Muito importante é a correcta differenciação entre as diversas considerações sobre o papel das hemorrhagias provocadas no intestino pelo helmintho, quer como factor anemiante, quer como doutrina pathogenica. Hemorrhagia como doutrina pathogenica é inteiramente insustentavel. Considerar a hemorrhagia como unico ou mesmo como o principal factor anemiante, traz contra si argumentos irrefutaveis. Langen (45) cita um facto simples que corta todas possibilidades de argumentação a favor de tal doutrina. Hemorrhagias de 100 c.c. semanas praticadas em ovelha durante 4 annos, e hemorrhagias de 200 c.c. semanaes praticadas durante 2 annos e meio, em homem, não provocaram nenhuma alteração sanguinea, quando os individuos submettidos a tal prova são mantidos em *condições saudaveis*. A quantidade de sangue subtrahida nestas provas é evidentemente superior áquella subtrahida mesmo nas infestações helminthicas mais intensas. E se este facto não bastasse, então poder-se-ia perguntar: porque nos portadores de numerosos helminthos verifica-se em muitos cásos a ausencia de syndrome anemica ? E porque ainda, em numerosos casos de hemorrhagias mais accentuadas que as verificadas na ancylostomose, póde não haver perturbação da crase sanguinea ? Entretanto, uma hemorrhagia quando abundante, provoca sempre uma anemia. Evidentemente, hemorrhagia de alguns c.c. é abundante, quando se verifica em pequenos camondongos, sendo tambem algumas dezenas de c.c. uma sangria abundante quando praticada em cães jovens, e assim por deante. E é provocando hemorrhagias abundantes (facto inexistente na ancylostomose), que alguns autores obtiveram successos experimentaes. Huart (92), infestando cães jovens com *Ancylostoma caninum*, obteve anemias graves que matavam os animaes de experiencia em 15 dias a 3 mezes de doença. Fourie (93) infestou 38 carneiros com o *Hae-*

monchus contortus, obtendo em seis uma anemia mortal, com 2 a 3 mezes de molestia. Fulleborn e Kikuth (94), inoculando dentro da pelle de ratos alguns ancylostomos adultos, obtiveram uma anemia sempre acompanhada de intensas hemorrhagias no local de permanencia do helmintho. O exame de sangue quando praticado nestes animaes no decorrer da experimentação, mostrou sempre intensa regeneração sanguinea. E' frisante o contraste entre estas anemias experimentaes, cujos animaes raras vezes resistem a 3 mezes de doença, com a ancylostomose humana, doença chronica, cuja anemia se processa durante 1 anno a 1 anno e meio. Para que esta anemia grave no homem se torne mortal, podemos sem erro dizer ser necessario decorrer 2 annos após a infestação helminthica. Além disso, para se poder generalisar aos casos humanos, é absolutamente necessario que se consiga em animal, uma anemia exactamente identica aquella observada na ancylostomose. Além de uma regeneração diminuta, na anemia ancylostomotica encontra-se tambem uma notavel hydremia. Portanto, um animal que se anemise depois de infestado, com 1 a 1 anno e meio de doença, e que apresente uma anemia hypochromica, microcytica, com diminuta regeneração (reticulocytos em torno de 3 %) e com grande hydremia, sómente nestes casos as pesquizas em animaes pódem trazer uma elucidação para a ancylostomose humana. Além destas differenças observadas entre estas anemias experimentaes e a ancylostomose, verifica-se ainda que só em cães jovens consegue-se uma anemia mortal, pois o adulto resiste perfeitamente aos effeitos da infestação. As considerações e limitações das conclusões das experiencias deste typo foram externadas, já em 1913, por Nicoll (95). Este autor procurou infestar cães com o *Ancylostoma caninum*, e assim os anemiar para o estudo experimental da hydremia vista na Ancylostomose por Boycott e Haldane, obtendo resultados que considerou negativos. Diz este autor em uma de suas conclusões:

> «In the experiments the hook-worm anemia of dogs does not appear to be exactly analogous to the corresponding disease in man, but differs from it in two essential particulars, namely, that only young animals suffer and that in them its course progresses much more rapidly to a fatal termination».

Outras experiencias que visam documentar a hemorrhagia como doutrina pathogenica, são aquellas que procuram obter em um helmintho isolado, a quantidade de sangue por elle subtrahida em determinado tempo.

Wells (96) e depois Nishi (97), após laparatomia e abertura do intestino de um cão infestado, collocaram uma fina pipeta no anus de um ancylostomo e verificaram o grau de hemorrhagia provocada por este helmintho. Concluiram estes autores por uma constante sucção de sangue, e dahi

que as hemorrhagias provocadas por innumeros helminthos eram sufficientes para explicar a anemia. Estas ultimas experiencias, feitas em condições extremamente artificiaes, têm muito menos direito que as infestações massiças em cães jovens, a uma generalisação para a ancylostomose humana. Ainda mais, a constancia de sucção de sangue pelo *Ancylostomo caninum* submettido a esta prova, não demonstra uma constancia de sucção em condições naturaes e muito menos faz pensar o mesmo do *Ancylostoma duodenale*. Isto porque, tal como já observára Langen, nós verificamos que a presença de sangue nas fezes de ancylostomados é inconstante. No quadro morbido provocado pela infestação helminthica em cães jovens, predomina evidentemente a hemorrhagia como factor causal, porém, generalisar este resultado para o caso humano é uma incongruencia.

Tambem sem uma possivel generalisação para o caso humano, são as verificações de Martin & Ross, (98), que calcularam a quantidade de sangue subtrahida de carneiro pelo *Haemonchus contortus*, pela taxa de phosphoros dos ovos eliminados. Ao calcular a quantidade de sangue eliminado, vê-se nas conclusões deste trabalho, que os autores admittem que todo o phosphoro encontrado nos ovos é proveniente do sangue por elles ingerido. Ora, Looss (99) mostrou que no *Ancylostoma duodenale* a alimentação é em grande parte constituida por pequenos pedaços de mucosa, tecido rico em nucleos cellulares, portanto, rico em phosphoro.

Todas estas experiencias de anemias por hemorrhagias, ou por infestações que provoquem grandes perdas sanguineas, como tambem as anemias provocadas em animaes por extractos de ancylostomos, nada têm a vêr com a anemia ancylostomotica no homem. Isto é, nada tem a ver com a maioria dos casos observados, casos esses essencialmente chronicos e com aspecto sanguineo bem definido e mais ou menos constante nos casos graves. Nas anemias agudas da ancylostomose humana, o factor pathogenico principal é provavelmente a grande hemorrhagia intestinal, tendo por conseguinte, sómente esses casos agudos fortes analogias com as experiencias acima citadas.

Quando se falla em hemorrhagia ou em processo hemorrhagico, pouco se diz com isso. A hemorrhagia póde provocar quadros inteiramente diversos entre si, algumas vezes mesmo antagonistas, conforme a quantidade de sangue perdida em determinado tempo. Desde o mechanismo de acção de uma sangria abundante, até o mechanismo de acção de hemorrhagias diminutas mas constantes, encontram-se os mais variados processos pathogenicos e a mais variada pathologia. O organismo normal tem a capacidade de recuperar completamente as perdas sanguineas, após algum tempo no qual se processam os phenomenos regenerativos. Se as hemorrhagias continuam intensamente, antes da recuperação da hemorrhagia inicial, uma

anemia então apparece. Entretanto, verifica-se sempre nestes casos grandes phenomenos de regeneração hematica, que não conseguem a normalisação do quadro hematico, pois que ficam sempre aquem da quantidade de sangue eliminado da economia. Se a morte não se der nesta phase, o organismo perde em alguns casos a capacidade de regeneração, tomando o sangue um aspecto aplastico, e sobrevindo sempre a morte. Os trabalhos de Whipple vieram esclarecer estes factos, mostrando a importancia de substancias hemoformadoras que se eliminariam da economia com o sangue extravasado, produzindo-se assim um esgotamento das reservas destas substancias, quando não fossem ellas sufficientemente suppridas por dietas especiaes. No caso da anemia ancylostomotica, se a considerarmos sob o ponto de vista carencial, a doutrina hemorrhagica é aquella que affirma serem as hemorrhagias provocadas pelo Ancylostomo e Necator, o factor ou principal responsavel pelo esgotamento das substancias hemoformadoras porventura ahi em «deficit». Como vimos, este conceito assim formulado, é absolutamente inadmissivel.

Entretanto, como um dos factores determinantes da anemia, a hemorrhagia e talvez tambem a secreção exaggerada de muco, têm certamente um papel de real importancia. Já anteriormente (87) assignalamos a insufficiencia das doutrinas toxica e hemorrhagica, como tambem de algumas outras emittidas nesta questão, e propuzemos uma concepção mais geral que abrange e explica todos os factos verificados na Ancylostomose. Depois de ampliarmos as nossas observações, chegamos a determinar os principaes factores, que agindo sobre o organismo, provocam a anemia e a doença. Como já documentamos (51), o principal factor está na defficiencia nutritiva dos individuos accommettidos pela doença; em segundo lugar, devemos collocar agora, as hemorrhagias intestinaes e o exaggero de secreção mucosa. Acreditamos que estes factores são sufficientes para a explicação do processo anemiante, não havendo uma acção real de perturbações assimilativas do intestino, de hypotheticas toxinas secretadas pelos helminthos, ou de infecções bacterianas secundarias. Resumindo a nossa concepção pathogenica, diremos:

Em individuos que desde tenra edade, ou durante largo tempo, são submettidos a uma alimentação pobre em ferro, o metabolismo desta substancia soffre uma repercussão no sentido de uma defficiencia inapparente, traduzida por trocas physiologicas deste metal que passariam a se processar no limiar compativel com a normalidade do organismo. Nestes individuos assim predispostos, e sómente nestes individuos, a hemorrhagia verificada nas infestações pelo Ancylostomo e pelo Necator, provoca uma perturbação no metabolismo sanguineo, traduzida inicialmente por uma parada da destruição physiologica das hematias. Esta perturbação é proveniente de

uma carencia de ferro no organismo, provocada nestes individuos que já antes da infestação ingeriam minimas quantidades de ferro, e que agora vêm soffrer uma maior eliminação deste metal pelas hemorrhagias e secreção maior de muco intestinal. As hematias não destruidas degeneram progressivamente no proprio sangue, tornando-se qualitativamente defficientes. Acreditando-se em pesquizas recentes, que tendem a mostrar a necessidade de uma prévia destruição hematica para qualquer néo-formação, comprehende-se a impossibilidade de amadurecimento das cellulas medullares formadoras dos globulos vermelhos. As perdas physiologicas de hematias e as perdas pelas hemorrhagias intestinaes, não pódem ser compensadas pela impossibilidade de neoformação, e assim sobrevem a hypofuncção hematica e dahi uma anoxemia dos tecidos. Esta anoxemia traz uma excitação á medulla dos ossos, que produz então numerosas cellulas vermelhas, que são entretanto incapazes de evoluirem totalmente, emquanto que os outros orgãos e apparelhos, irrigados por este sangue contendo hematias degeneradas, entram em progressiva insufficiencia, causa directa dos symptomas apparentes da anemia ancylostomotica.

No presente trabalho, com a administração do elemento em carencia, observamos o inverso dos phenomenos aqui descriptos. De inicio, verificou-se uma intensa destruição das hematias degeneradas, e dahi a possibilidade da evolução final dos numerosos normoblastos armazenados na medulla dos ossos. Hematias normaes são assim lançadas na circulação, voltando o sangue rapidamente a sua maxima funcção, tornando a levar o oxygenio necessario aos orgãos semi-asphyxiados e assim normalisando-os, e determinando, por consequencia, o desapparecimento dos symptomas da doença. Com a continuada administração de ferro, as reservas deste metal são recompostas, e dahi por deante uma administração minima de ferro, ou talvez tambem uma alimentação rica neste metal, mantem o estado hygido, mesmo na permanencia de numerosos helminthos activos no intestino.

As nossas verificações ainda indicam que uma carencia marcial não determina uma carencia de hemoglobina mas sim que perturba simplesmente o metabolismo sanguineo em uma das suas phases intermediarias. Ligados intimamente ao systhema reticulo-endothelial, o ferro e a erytrophagocytose dependem da normalidade deste systhema. Acreditamos que uma perturbação no metabolismo do ferro, determinando uma diminuição da erytrophagocytose, possa acarretar graves disturbios organicos, como são aquelles verificados na Ancylostomose.

Todos os problemas que encaramos, e varias interpretações que emittimos em factos relativos á anemia ancylostomotica, têm uma flagrante analogia com aspectos identicos verificados e interpretados por diversos autores, no inicio dos estudos sobre a chlorose. Assim, muitas hypotheses aqui

formuladas já haviam sido verificadas na chlorose, e não raras vezes com insuccesso; entretanto queremos chamar attenção para a grande differença entre estas doenças, se bem que tenham entre si muitos pontos de contacto. Portanto, doutrinas fracassadas em uma, pódem muito bem servir para explicar factos relativos á outra. Beneke (100) é o unico autor que acredita em uma carencia de ferro na chlorose. Modernamente, esta doença (?) tende cada vez mais a desapparecer e sua pathogenia parece estar intimamente ligada a perturbações endocrinas, que influenciam indirectamente o metabolismo intermediario do ferro.

Na ancylostomose, Petrarca (101) emittiu a hypothese de uma carencia azotada e marcial como genese da anemia. Os trabalhos deste auctor limitaram-se a verificar o balanço do ferro em dois casos da doença, entretanto, as observações clinicas destes casos deixam vêr uma superposição da malaria em ambos. Assim, não poderemos argumentar com estes resultados em favor da nossa doutrina. Aliás, este trabalho parece não ter sido continuado como merecia, pois pesquizas posteriores que documentassem o ponto de vista desse autor italiano não foram por elle procuradas; dahi resultado um desconhecimento completo de sua idéa.

A importancia de considerar o mechanismo pathogenico da anemia ancylostomotica como uma perturbação do metabolismo marcial, é demonstrada na explicação clara e evidente dos factos verificados nessa doença. Por ella, comprehende-se porque a eliminação simples dos vermes não é seguida de nenhuma regeneração hematica, pois um organismo carenciado não póde se beneficiar com a simples eliminação de um dos agentes de tal carencia. Comprehende-se tambem, porque a administração isolada de ferro cura a anemia apezar da permanencia dos helminthos, pois, sendo simplesmente fructo de uma carencia, esta anemia regenera-se com a administração do principio hematopoietico em falta. Comprehende-se ainda a existencia de um estado hygido e um quadro sanguineo normal, apezar de infestações intensas, pois esta infestação age sómente como um factor de eliminação do ferro, eliminação esta, que póde ser perfeitamente compensada por uma dieta abundante neste metal. Os diversos symptomas da doença são perfeitamente comprehensiveis, depois que mostramos serem elles provenientes da anemia, e não de uma acção directa dos helminthos predadores. Com uma pequena hypothese accessoria, aliás verificada experimentalmente nas anemias por carencia marcial, tambem se comprehenderá o aspecto pathologico paradoxal da coexistencia de uma medulla ossea francamente hyperplasica e um sangue anemico, pois se deverá admittir que uma das principaes funcções do ferro no organismo, está ligada ás interrelações normaes entre o sangue e a medulla ossea, e não limitada a uma simples formação de hemoglobina.

Como explicar pela theoria toxica, sem o auxilio de novas hypotheses, tambem indemonstraveis, a ausencia de regeneração sanguinea após a eliminação dos helminthos ?

Como explicar, se considerarmos a hemorrhagia como unico ou mesmo como principal factor na genese da anemia, um quadro sanguineo normal em individuos intensamente infestados durante largo tempo ?

Além da impossibilidade de esclarecer estes factos, muitos outros tambem conservam-se obscuros, quando encarados por estas duas doutrinas. Destas falsas interpretações pathogenicas resultaram methodos therapeuticos e prophylacticos defeituosos, tendo nós mesmo assistido a varias mortes de doentes ancylostomados, quando no inicio dos trabalhos, applicavamos o processo de tratamento em voga.

De todos estes factos e de todas estas considerações, resalta a noção de que haja no mechanismo pathogenico da Ancylostomose uma importancia muito maior de um factor carencial, do que a de um factor animado predador. Portanto, uma reforma radical na concepção dessa doença terá que ser feita, e nós procuraremos para isto contribuir em uma nossa proxima publicação.

SUMMARIO

Estudamos 25 casos escolhidos de Ancylostomose, procurando determinar quaes os factores que provocam a regeneração hematica, procurando o mechanismo desta regeneração e o desenvolver do processo anemiante. Preferimos seleccionar um numero pequeno de casos e acompanhal-o durante um largo tempo, observando alguns delles durante 1 a 1 anno e meio. A parte hematologica constou, além de 568 exames rotineiros (numeração das hematias, dosagem de Hb., determinação do hematocrito, e na maioria das vezes, determinação da taxa de reticulocytos e verificação do aspecto morphologico do sangue em esfregaços), de pesquisas sobre a resistencia globular, sobre a taxa de proteinas no sôro, e em alguns casos, contagem de plaquetas, determinação da viscosidade, etc. Empregamos para estas pesquizas os methodos usuaes, a não ser na determinação da resistencia globular, para a qual descrevemos detalhadamente um processo pouco usado. Durante todo o transcorrer das observações, a actividade biologica dos helminthos parasitos foi controlada por numerosos exames de fezes, que constavam da pesquiza de ovos eliminados, de reacções chimicas que demonstrassem a presença de sangue. Exames de urina foram feitos periodicamente e outros exames foram praticados quando sobrevinha uma complicação ou qualquer facto inesperado.

Observamos nos casos graves da doença, uma anemia de caracteristicas fixas. E' uma anemia hypochromica, microcytica, fracamente regene-

rativa. Verificamos que a degeneração dos indices hematicos, isto é, que o grau de hypochromia e micocytose, não se apresentam nestes casos extremos de modo variavel, mas sim, de maneira particularmente constante; e verificamos mais que estes indices assim degenerados (Ind. Vol. 53 uc., Ind. Hb. 13 yy, Ind. Sat. 23 %) tambem são encontrados segundo observações de outros autores, em varias anemias hypochromicas humanas ou de outros mammiferos. No exame de esfregaços, são extremamente raros ou mesmo ausentes, os normoblastos, as hematias com restos nucleares e as hematias polychromaticas. A reticulose oscilla em torno de 3 %. Este aspecto é constante nos casos graves, sendo entretanto variavel na unidade de volume o numero destas hematias acima caracterisadas. A média dessa ultima cifra em numerosos casos é de 2,50 M., o que determina uma taxa de Hb. egual a 23 %. Ao analysarmos certas observações, que descrevem aspectos hematologicos differentes daquelles aqui descriptos, concluimos pela existencia nesses casos anomalos, de superposições de outras doenças, cuja etio-pathogenia nada tem a ver com os factores que determinam o apparecimento da anemia ancylostomotica.

A regeneração hematica processa-se na Ancylostomose unicamente após a administração de ferro em dóses variaveis, conforme o sal empregado. Mostraram-se inactivas nos casos aqui observados, as administrações de figado crú, triptophano, hystidina, lecithina, Vit. B, saes de arsenico, manganez, cobalto, cobre e a alimentação com dietas ricas em ferro. Em virtude dos resultados que obtivemos com a administração isolada de ferro, concluimos pela inefficiencia da administração de substancias pyrrholicas, da fracção hepatica sensivel nas anemias hypochromicas, e da associação ao ferro de acido chlorhydrico. Todas essas substancias, e tambem a eliminação simples dos helminthos parasitos, não só mostraram-se isoladamente sem acção sobre o sangue, como não auxiliaram a regeneração provocada pelo ferro. Dietas preparadas com sal de cozinha misturado a um sal de ferro, provocaram em alguns casos effeitos regenerativos animadores para pesquisas futuras.

O mechanismo da regeneração hematica se verifica por dois processos combinados, inversos pelo modo de actuar. Inicialmente, verifica-se uma destruição das hematias degeneradas, ao que se segue uma néo-producção das hematias normaes. Estes processos vão se alternando, de modo que com 1 a 2 mezes de tratamento marcial, já se póde verificar, em alguns casos, a presença de um aspecto sanguineo qualitativamente normal. As hematias néo-formadas apparecem como reticulocytos. A maior taxa destas cellulas varia conforme apresentem os casos um maior ou menor numero de hematias por mmc., antes de iniciado o tratamento. Nos casos graves, a reticulose attinge em média a 25 %, entre o 5º e o 7º dia de administração de ferro, notan-

do-se nesta phase uma macrocytose no sangue circulante. Quanto á normalisação quantitativa das hematias, verifica-se uma differença inexplicada de comportamento nos differentes casos; em alguns observa-se uma completa normalisação, emquanto que outros alcançam sómente um nivel um pouco mais baixo que o normal. A marcha geral da regeneração, tambem depende do numero de hematias anterior ao tratamento. A resistencia globular soffre grandes oscillações no periodo inicial, depois do que se normalisa, tal como acontece com a taxa de proteinas e lecithinas do sôro, viscosidade e sedimentação das hematias e varias outras propriedades do sangue. Quanto ao seu aspecto geral, dividimos a regeneração em dois periodos bem distinctos: o primeiro é aquelle em que os phenomenos se processam com grande intensidade (15 a 30 dias de tratamento), traduzidos graphicamente por uma ascenção das curvas em uma inclinação de mais ou menos 45°; o segundo é aquelle em que os phenomenos regenerativos diminuem muito de intensidade, variando a sua duração conforme as cifras se normalisem quantitativamente, com maior ou menor rapidez. Verificamos que a cura progressiva da anemia, se traduz clinicamente por um desapparecimento progressivo de numerosos, senão de todos os symptomas da doença. Assim, desapparecem rapidamente os edemas, a cephaléa, a fraqueza geral, o cansaço ao menor esforço, as vantagens e a dispnéa, e posteriormente, as perturbações cardiacas e circulatorias, as perturbações renaes e nervosas, a febre, a anorexia e perversão do appetite, as dôres epigastricas e a descoloração da pelle e mucosas visiveis. Mesmo naquellas observações que duraram 1 anno ou mais, verificamos pela contagem de ovos nas fezes ou pela contagem dos helminthos eliminados posteriormente ao tratamento marcial, que estes vermes, nas condições de vida dos nossos doentes, persistem parasitando o intestino e conservando-se em plena actividade biologica. Portanto, esses helminthos em nada interferem na normalisação sanguinea provocada pelo ferro, e na consequente cura clinica da doença.

Conseguimos observar a marcha do processo anemiante, quando nos casos de cura hematica com permanencia dos helminthos intestinaes, suspendiamos a administração de ferro e collocavamos os doentes em uma dieta defficiente. Logo de inicio, observa-se o phenomeno essencial da anemia, constituido por uma degeneração progressiva das hematias. Os indices de volume, hemoglobina e saturação, que representam os principaes caracteres morphologicos destas cellulas, vão apresentando cifras cada vez menores, até attingir um limite minimo no qual estacionam. Esta degeneração póde ser verificada isoladamente, ou conjunctamente a uma diminuição numerica das hematias, entretanto, em nenhum caso verifica-se o phenomeno inverso, isto é, uma diminuição quantitativa precedendo a uma degeneração qualitativa. Verificou-se mais, que esta degeneração das hematias

é um facto fundamental no apparecimento dos symptomas da doença, pois para uma mesma taxa de Hb. no sangue circulante, os symptomas da doença são intensos ou nullos, conforme os indices hematicos estejam degenerados ou normaes.

Os resultados do presente trabalho são relacionados em seguida ás doutrinas interpretativas da anemia ancylostomotica. Conclue-se pela completa fallencia da theoria toxica. Importantes considerações são feitas em relação á doutrina hemorrhagica, concluindo-se pela impossibilidade de se acreditar no papel exclusivo ou mesmo no papel preponderante das hemorrhagias na genese da anemia. Relatamos detalhadamente uma concepção pathogenica mais geral, que se orienta em torno do papel exclusivo de uma perturbação no metabolismo do ferro, para a explicação dos factos verificados na Ancylostomose. Ahi, mostra-se que o principal factor da anemia encontra-se em uma predisposição individual, acarretada pelo uso durante largo tempo, de uma alimentação defficiente em ferro. Nestes individuos, em que o metabolismo de ferro processa-se no limiar compativel com a normalidade sanguinea, as hemorrhagias intestinaes e o exaggero de secreção mucosa intestinal (liquido organico rico em ferro), pódem provocar uma anemia com as caracteristicas daquella encontrada na maioria dos casos da doença (casos chronicos). Assignala-se a inutilidade de se appellar para perturbações assimillativas no intestino (que, aliás, ainda não foram verificadas experimentalmente), na interpretação genetica da anemia.

CONCLUSÕES

1)—A anemia ancylostomotica é uma anemia hypochromica, microcytica, fracamente regenerativa, de caracteres hematologicos notavelmente fixos nos casos graves. Os indices hematicos degeneram até determinadas cifras minimas, as quaes não ultrapassam. Diversos outros aspectos hematologicos descriptos na Ancylostomose, devem ser interpretados como superposições de outras doenças.

2)—O ferro é a unica substancia realmente activa na regeneração da anemia ancylostomotica. Verificamos a inactividade da administração de figado crú, triptophano, hystidina, Vit. B., dietas ricas em ferro, saes de cobalto, manganez, arsenico e cobre.

3)—Dois processos inversos actuam na regeneração hematica provocada pelo ferro. Um, eliminando da torrente circulatoria as hematias degeneradas, e o outro, provocando o apparecimento de hematias jovens normaes. Estas ultimas cellulas apparecem como reticulocytos, que em certos casos podem alcançar a cifra maxima de 25 %, entre o 5º e o 7º dia de tratamento. Verificou-se uma macrocytose nesta

primeira phase de regeneração. Todos os casos não se comportam de maneira identica durante o periodo regenerativo, observando-se entretanto em todos elles, sempre uma normalisação hematica completa ou quasi completa.

4)—Concomitantemente ao desapparecimento da anemia, observamos o desapparecimento dos symptomas da doença. Logo no inicio de um tratamento marcial efficiente, desapparecem os edemas, cephaléa, dyspnéa, cansaço ao menor esforço, fraqueza geral e as vertigens. Com mais algum tempo de tratamento, diminuem de intensidade para desapparecer inteiramente, as perturbações cardiacas e circulatorias, perturbações renaes e nervosas, as pequenas pontas de febre, anorexia e perversões alimentares, dôres epigastricas e descoloração da pelle e mucosas visiveis.

5)—Tanto a normalisação do aspecto hematico como o desapparecimento dos symptomas acima enumerados, se deram com a permanencia de numerosos helminthos no intestino, como demonstra a contagem de ovos praticada de tempos em tempos, a presença de sangue nas fezes dos pacientes, e principalmente a contagem dos helminthos eliminados após a terminação do tratamento marcial.

6)—Na observação sobre marcha da anemia resalta a importancia da degeneração dos indices hematicos, tanto como factor na hypofuncção sanguinea, como no apparecimento dos symptomas da doença. Verificamos que para uma mesma taxa de Hb. no sangue circulante, os symptomas pódem se apresentar com grande intensidade ou serem ausentes, conforme os indices hematicos estejam degenerados ou normaes.

7)—Os resultados obtidos, quando relacionados com as doutrinas pathogenicas da anemia, demonstram a fallencia da theoria toxica. E' possivel tambem mostrar ser insustentavel, a doutrina que imputa a hemorrhagia intestinal provocada pelos helminthos, como factor unico ou principal no processo anemiante.

8)—Uma doutrina baseada em uma perturbação no metabolismo do ferro, resultando em carencia deste elemento no organismo, é uma concepção pathogenica mais geral que as doutrinas anteriormente emittidas, pois abrange e explica todos os factos relacionados com a genese da anemia ancylostomotica nos casos chronicos da doença. Dos factores que determinam esta carencia marcial, o principal é a prolongada defficiencia nutritiva e o secundario é a actividade helminthica que occasiona uma maior eliminação de ferro pelas hemorrhagias e pelo exaggero de secreção mucosa do intestino. Parece que são unicamente estes, os factores etio-pathogenicos da anemia, não havendo nenhuma acção de perturbações assimilativas acarretadas por lesões intestinaes ou de acções helminthicas actuando nos processos assimilativos do ferro alimentar.

PROTOCOLLOS

Obs. no. 1

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hematocrito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglobina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
30 - 4 - 32	2,50	26	3,6			14,4		2 — 5 — 32: — Ex. fezes—
7 - 5 - 32	3,28	42	5,8			17,7		Anc. + + +
14	4,10	54	7,45			18,1		Ascaris +
21	4,54	70	9,65			21,2		7 — 5 — 32: — Ex. frottis:
28	4,01?	80	11			27,4 ?		Polycrhomasia, anisocytose acentuada. Observa-se hematias pequenas com oligochromemia e hematias grandes uniformemente coradas. Presença de raros normoblastos.
6 - 6 - 32	3,27?	71	9,8					
15	3,32	64	8,8			26,5		
24		70	9,65					
8 - 7 - 32	3,61	65	9			25		31 — 7 — 32:
16	3,06?	66	9,1					Ex. fezes: Anc. + + +
20	4,10	67	9,25			22,6		10 — 8 — 32:
27	4,09	70	9,65			23,5		R. de Weber nas fezes: + +
3 - 8 - 32	3,80	69	9,5			25		25 — 2 — 33: Ex. fezes
10	3,61	63	8,7			24,1		Anc. +
17	3,53	60	8,3			23,5		27 — 5 — 32:
25	2,98	51	7			23,5		Anc. —
1 - 9 - 32	3,34	49	6,7	23	69	20	29	R. de Weber —
7	3,16	45	6,2	22	69	19,3	28	
13	3,27	45	6,2	20	60	18,7	31	
19	3,22	41	5,6	16	50	17,5	35	
26	3,32	36	5	18	54	15,1	28	
3 - 10 - 32	3,18	34	4,7	17	54	14,7	28	
10	3,49	39	5,4	21	60	15,4	26	
17	3,85	48	6,6	24	62	17,2	27	
24	3,89	49	6,8	24	62	17,4	28	
1 - 11 - 32	4,50	57	7,9			17,5		
10	4,30	58	8	26	61	18,5	31	
18	3,70	54	7,5			20,2		
28	4,34	57	7,9	26	60	18,2	30	
5 - 12 - 32	3,97	50	6,9	27	68	17,3	25	
14	3,91	50	6,9	24	61	17,7	29	
26	3,80	47	6,5	25	66	17	26	
3 - 1 - 33	3,62	45	6,2	26	72	17,2	24	

9	3,78	44				
17	4,10	49	6,1	26	69	16,2
27	4,45	64	6,8	29	71	16,6
14-2-33	4,64	72	8,8	34	76	19,8
4-3-33	4,54	71	9,9	38	82	21,4
25	4,54	72	9,8	37	81	21,4
19-4-33	4,44	73	9,9	34	75	21,8
5-5-33	4,50	78	10,1	34	77	22,8
23	5,53	87	10,8	36	80	24
30	4,53	79	12	41	74	21,8
12-6-33	4,70	70?	10,9	35,5	78	24,1
28	5,20	86	10,9	36,5	78	23,2?
7-7-33	4,70	87	11,9	38	73	22,9
			12	39	83	25,5

9		
17	23	
27	23	
14-2-33	26	
4-3-33	26	
25	26,5	
19-4-33	29	
5-5-33	30	
23	30	
30	29	
12-6-33	31	
28	30	
7-7-33	31	
	31	

Obs. nº. 2

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hematocrito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglobina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
18 - 5 - 32	1,70	17	2,35					
9 - 6 - 32	3,44	58	8			13,8		18 — 5 — 32 : —
16	2,73 ?	59	8,15			23,2		Ex. esfregaço : — Anisocytose, poikylocytose, intensa oligochromemia. Não foram observadas hematias com restos nucleares ou parasitas.
22		61	8,4					
24		61	8,4					
7 - 7 - 32	3,04	54	7,45					
16	2,88	56	7,7			24,5		25 — 5 — 32 : —
27	2,42	44	6,1			26,7		Pesq. hemoparasitas — Neg.
3 - 8 - 32	2,70	41	5,65			25,2		7 — 7 — 32 : —
5		41	5,65			20,9		R. Wassermann — Neg.
11	2,78	38	5,25					28 — 11 — 32 : — Ex. fezes :
17	2,60	35	4,8			18,9		Anc. +
25	2,10	29	4			18,5		Tric. +
1 - 9 - 32	2,10	25	3,45	13	62	19		17 — 1 — 33 : —
6	2,10	25	3,45	13	62	16,4	26	Albumina, pigmentos e acidos biliares - Neg.
9	2,16	24	3,3	11	51	16,4	26	Urobilina — Pos.
16	2,10	19	2,6	10	50	15,3	33	Chloretos — 9,8 (24 horas)
20	2,22	23	3,2	11	50	12,4	26	Uréa 17,59 «
24	2,36	36	5	19	80	14,4	30	2 — 7 — 32 : —
27	2,76	40	5,5	24	83	21,2	26	Ex. fezes
3 - 10 - 32	3,40	54	7,45	26	76	19,9	23	Anc. + +
12	3,59	67	9,25	32	89	21,9	28	
21	3,63	68	9,2	33	91	25,8	29	
29	3,90	73	10,1	35	88	25,5	28	
12 - 11 - 32	3,67	70	9,65	32	84	25,9	29	
28	3,42	67	9,25	28	82	26,3	30	
8 - 12 - 32	3,50	69	9,5	30	86	27	33	
14	3,70	72	9,95	32	86	27,1	31	
24	3,70	73	10	31	84	26,9	30	
3 - 1 - 33	3,76	72	9,95	32	84	27	32	
16	3,96	70	9,65	35	88	26,5	31	
27	4,15	82	11,3	34	82	24,4	27,5	
6 - 2 - 33	4,26	77	10,6	38	89	27,2	33	
7 - 3 - 33	3,46	66	9,1	30,5	88	24,3	28	
						26,3	30	

Obs. no. 3

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratario
3 - 6 - 32	1,45 ?	15	2,7			17,5 ?		3 — 6 — 32: Pesq. hematozoario em gotta
13	2,65	30	4,1			15,5		espessa — Neg.
20		46	6,3					10 — 6 — 32: Ex. fezes
24		54	7,5					Anc. + + +
7 - 7 - 32	3,33 ?	65	9			27 ?		Tric. +
15	3,73	63 ?	8,7			23,3 ?		18 — 6 — 32: Peso 44 kilos, 900.
19	4,15	71	9,8			23,6		7 — 7 — 32: R. Wassermam — Neg.
27	3,93	72	9,9			25,2		31 — 10 — 32:
3 - 8 - 32		76	10,5					Ex. urina:
10	4,09	79	10,9			26,6		Densidade — 1022
17	4,16 ?	83	11,5			27,7 ?		Albumina, glicose, pig. biliares — Neg.
23	4,43	81	11,2	38	86	25	29	Acidos biliares — Pos. (?)
30	4,52 ?	91	12,6	38	84	27,7 ?	32	Cloretos em 24 h. — 7,2
7 - 9 - 32	5,10	91	12,6	37	71	24,8	34	Uréa em 24 h. — 11,2
13	5,25	91	12,6	36	69	24	35	14 — 11 — 32;
24	5,15	84	11,6	34	66	22,6	34	Dosagem de bilirubina no sangue — 0,01
1 - 10 - 32	4,95	84	11,6	36	73	23,4	32	30 — 11 — 32
12	4,52	56	10,5	36	80	23,2	29	Ex. urina:
22	4,41	72	9,9	31	70	22,4	32	Dens. — 1022
31	4,40	69	9,5	31	70	21,6	31	Albumina, glicose, pig. cacidos biliares —
12 - 11 - 32	4,55	65	8,9	30	66	19,5	30	Neg.
25	4,30	65	8,9	29	68	20,6	31	Cloretos em 24 h. — 8,53
5 - 12 - 32	4,29	63	8,7	28	65	20,2	31	Urea em 24 h. — 11,4
20	3,80	58	8	27	71	21	30	4 — 12 — 32:
4 - 1 - 33	4,48	57	7,9	32	71	17,6	25	Ex. fezes — Anc. + +
13	4,40	53	7,4	26	59	16,8	28	12 — 1 — 33:
23	4,82	56	7,7	28	58	16	27,5	Ex. urina:
13 - 2 - 33	5,30	61	8,4	31	59	15,9	27	Dens. — 1014
4 - 3 - 33	4,87	58	8	31,5	65	16,4	25	Albumina, glicose, pig. e acidos biliares —
30	4,75	50	6,9	29	61	14,5	24	Neg.
29 - 5 - 33	4,58	40	5,5	25	55	12	22	Cloretos em 24 h. — 7,15
1 - 6 - 33		42	5,8					Urea em 24 h. — 9,55
2	4,37	42	5,8	24	55	13,3	24	Radiofrafia e eletrocardiografia:
6	4,58	43	5,9	24,5	54	12,9	24	Aumento global da area cardiaca.
12	4,57	40	5,5	22	48	12	25	Preponderancia ventricnlar esquerda.

Continuação da Obs. n. 3

27	5,29	62	8,55	36	68	16,1	24	
21-7-33	5,95	94	13	44	74	21,8	29,5	
8-8-33	5,28	81	11,2	40	76	21,2	28	
12-10-33	5,15	82	11,3	38	74	22	30	
17	5,05	86	11,9	39	77	23,6	30,5	
27-11-33	5,20	95	13,1	40	77	25,2	33	

7 — 6 — 33:
Ex. urína:
Albumina — Traços
Pig. biliares — Fortemente positivo.
Sedimento: Raras celulas de revestimento, muco pouco abundante, ausencia de hematias, cilindros e lipoides birefringentes.
Pesq. urebilina — Neg.
12—6—33:
Ex. urina:
Dens. — 1012
Albumina — Traços acentuados
Pig. biliares — Pos.
Anc. biliares — Pos. (?).
Indoxila — Traços acentuados
Cloretos em 24 h. — 12,5
Urea em 24 h. — 14,9
13—6—33:
Ex. urina: Dens. — 1013
Albumina — Traços nitidos
Pig. biliares — Pos.
Ac. biliares — Pos. (?)
Indoxila — Traços
Cloretos em 24 h. — 3.6
Urea em 24 h. — 16,95
16—6—33
Ex. nrina. — Dens. 1012
Albumina — Traços nitidos
Pig. biliares — Pos.
Indoxila — Traços
Cloretos em 24 h. — 10,2
Urea em 24 h. — 11,6
29—6—33 — Ex. urina:
Albumina e pig. biliares — Neg.
4—7—33
Radiografia e eletrocardiografia: Area cardiaca e ECg. normaes.
R. de Hecht — Weinberg (Sifilis) — Pos.
8—8—33:
Ex. fezes (por concentração)
Anc. + + +
6—9—33
Ex. fezes (por concentração)
Anc. +
26 — 10 — 33:
Ex. fezes (por concentração)
Anc. — Negativo.
3 — 6 — 32: Exame do frottis
Poichylocitose. Não foram vistas hematias com restos nucleares, normoblastos ou parasitas.
1 — 11 — 32:
Inapetencia que se prolongou nos dias seguintes.
Alimenta-ee muito pouco.
16 — 11 — 32:
Edema nos membros inferiores.
5 — 12 — 32:
Intenso edema nos membros inferiores.
10—12—32:
Dores constantes nos membros inferiores e nos snperiores. Anda com certa dificuldade pela dor que se agrava.
20—12—32:
Continua com as dores, edemas e grande inapetencia.
Falta de ar, cansaço, dor precordial. Informa ter já sentido todos estes sintomas na sua primeira doença (antes da admisão ao hospital)
5—6—33:
Queixou-se de fortes dores epigastricas.
O sôro mostrou-se icterico.
16 — 2 — 33:
Ex. fezes (por concentração):
Anc. + + +
13-3-33:
Ex. fezes:
Anc. + +
Tric. +

Obs. nº. 4

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hematocrito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglobina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
18 - 5 - 32	3,46	29	4			11,6		20 — 5 — 32 : — Ex. fezes
28	3,48	35	4,8			13,8		Anc. + + +
3 - 6 - 32	3,31 ?	47	6,5			19,6 ?		Pesq. hematozoario — Neg.
11	3,66	50	6,9			18,9		10 — 6 — 32
17	3,82	54	7,45			19,5		Anc. + +
7 - 7 - 32	3,92	58	8			20,4		7 — 7 — 32 : —
16	3,42 ?	54	7,45			22,4 ?		R. Wassermann — Fracamente positiva.
19	3,94	54	7,45			18,9		10 — 8 — 32 : —
27	3,77	55	7,6			20,2		R. Weber — Negativa.
5 - 8 - 32	4,17	58	8			19,2		27 — 9 — 32
12	3,70	57	7,85			21,2		Anc. + +
17	4,21	53	7,3			17,4		10 — 11 — 32 : —
25	3,75	53	7,3			19,5		Anc. + +
1 - 9 - 32	4,07	54	7,45	29	72	18,2	25	28 — 11 — 32
6	4,14	53	7,3	27	66	17,6	27	Anc. +
12	4,30	49	6,75	28	65	15,7	24	14 — 3 — 33
19	4,33	51	7	25	58	16,2	28	Anc. +
26	4,55	51	7	28	61	15,4	25	8 — 8 — 33
5 - 10 - 32	4,73	53	7,3	26	55	15,5	28	Anc. — Negat.
11	5,10	57	7,85	26	51	15,7	30	13 — 6 — 33 —
18	4,65	56	7,8	27	58	16,7	29	Dosagem de proteinas no plasma (meth.
25	4,73	51	7	28	59	14,8	25	refractometrico) — 7,4‰
31	4,80	53	7,3	26	54	15,2	28	
9 11 - 32	4,74	54	7,45	26	55	15,7	29	
16	4,64	54	7,45	25	54	16,4	30	
24	4,60	53	7,3	27	59	15,8	27	
1 - 12 - 32	5,00	57	7,85	29	58	15	27	
12	5,21	61	8,4	29	56	16,1	29	
23	5,18	62	8,55	34	65	16,3	25	
6 - 1 - 33	4,90	61	8,4	33	67	17,1	25	
19	4,94	67	9,25	34	69	18,7	27	
1 - 2 - 33	4,74	63	8,7	32	67	18,3	27	
9	5,03	68	9,4	37	74	18,7	25	
2 - 3 - 33	4,83	66	9,1	32	66	18,8	28	
27	5,25	70	9,65	33	63	18,5	29	
27 - 4 - 33	5,43	74	10,2	38	70	18,8	27	
24 - 5 - 33	5,31	79	10,9	38	72	20,6	29	
27 - 6 - 33	5,25	84	11,6	36	69	22,1	32	
11 - 7 - 33	5,17	86	11,9	38,5	74	23	31	
21	5,50	84	11,6	40	73	21	29	
8 - 8 - 33	5,12	80	11	38	74	21,5	29	

Obs. no. 5

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
1 - 6 - 32		22	3					27 — 5 — 32: — Ex. fezes
9	2,49	30	4,15					Anc. + +
16	3,30	52	7,2			16,7		Ascaris + +
23		65	9			21,8		Tric. + +
8 - 7 - 32	3,25	53	7,3					Reacção de Weber
16	2,71	46	6,35			22,4		10 — 8 — 32 — — —
27	2,55	41	5,65			23,4		17 Neg.
5 - 8 - 33	2,86	37	5,1			22,2		20 — — —
11	2,36	34	4,7			17,8		23 Neg.
16	2,60	32	4,4			19,9		24 — —
23	2,24	26	3,6			16,9		25 —
29		25	3,5			16,1		26 Neg.
30	2,18	24	3,3	19 ?	86 ?	15,1	17 ?	27 Neg.
3 - 9 - 32	2,17 ?	30	4,1	15	68 ?	18,6 ?	28	29 — 11 — 32: Ex. fezes.
5	2,66	34	4,7	17	63	17,4	27	Anc. + +
12	2,60	36	5	17	65	19,2	29	Ascaris + +
16	2,85	37	5,1	16	56	17,9	32	Tric. + +
21	2,81	36	5	18	65	17,8	28	8 — 8 — 33:
26	3,25	39	5,4	19	59	16,6	28	Anc. Neg.
5 - 10 - 32	2,90	37	5,1	18	62	17,6	28	
13	2,32 ?	33	4,6	16	70 ?	19,8 ?	29	
20	2,80	32	4,4	17	61	15,7	26	
26	2,83	29	4	17	61	14,2	23	
1 - 11 - 32	3,07	35	4,8	18	60	15,5	27	
9	3,32	45	6,2	21	64	18,6	30	
23	3,24	39	5,4	21	65	16,6	26	
2 - 12 - 32	3,10	36	5	18	58	16,1	28	
12	2,93	29	4	15	52	13,7	27	
19	2,41	29	4	16	67	16,6	25	
27	2,33	28	3,9	16	70	16,7	24	
11 - 1 - 33	3,18	37	5,1	21	66	16	24	
17	3,18	43	5,9	26	82	18,5	23	
25	3,54	47	6,5	26	73	18,4	25	
9 - 2 - 33	3,84	55	7,6	31	81	19,8	24,5	
2 - 3 - 33	3,53	49	6,8	25	71	19,3	27	
27	3,74	52	7,2	25	67	19,3	29	
27 - 4 - 33	3,95	71	9,8	35	89	24,8	28	
24 - 5 - 33	4,46	68	9,4	33	74	21,1	28,5	
15 - 6 - 33	4,53	74	10,2	33,5	74	22,6	30,5	
21 - 7 - 33	5,08	81	11,2	36	71	22	31	
8 - 8 - 33	4,53	76	10,5	35	77	23,2	30	

Obs. nº. 6

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
12–8–32	1,30	16	2,2			16,9		15–8–32: — Ex. fezes
17	1,44	20	2,8			19,4		Anc. ++
20	1,55	23	3,2			20,6		Ascaris ++
23	2,37	33	4,6			19,4		
26	2,27	37	5,1			22,5		

Obs. nº. 7

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
25–8–32	1,42	13	1,8			12,9		25–8–32: Ex. fezes
30	1,73	18	2,5			14,5		Anc. +++
5-9-32	2,21	36	5	17	77	22,6	29	
9	2,70	39	5,4	21	78	20	26	
16	3,15	45	6,2	23	73	20,4	27	
21	3,13	52	7,2	25	80	23,2	29	
29		43	5,9					
1–10–32	3,00	47	6,5	28	93	21,6	23	
10	3,06	48	6,6	24	80	22	27	
16–11–32		41	5,7					

Obs. nº. 8

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-globina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
16–9–32	1,45	± 10	1,4	7	50	± 9,7	± 20	17–9–32: – Ex. fezes
19	1,76	16	2,2	9	50	12,2	24	Anc. + +
24	2,64	30	5,4	20	77	20,8	27	Ascaris + + +
1–10–32	3,40	53	7,3	26	76	21,2	28	Tric. + +
13	3,43	63	8,7	30	88	25,3	29	29–11–32:
21	3,43	64	8,8	31	91	25,9	28	Anc. + + +
28	3,40	63	8,7	28	82	25,3	31	Tric. + +
12–11–32	3,52	66	9,1	31	88	25,8	29	
28	3,45	65	9	27	78	26	33	
8–12–32	3,70	69	9,5	28	76	25,3	34	
14	3,76	69	9,5	31	81	25,2	31	
24	3,70	68	9,4	34	91	25,2	28	
3–1–33	3,62	66	9,1	30	83	25,1	30	
16	3,81	64	8,8	29	76	23,2	30	
27	4,18	68	9,4	30	72	22,4	31	
9–2–33	3,95	67	9,2	33	84	23,3	28	
21	3,90	69	9,5	30,5	78	24,4	31	
6–3–33	4,26	76	10,5	34	80	24,7	31	

Obs. nº. 9

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
17-9-32	4,00	34	4,7	19	47	11,7	25	30-9-32: R. Wassermann - Neg.
27	4,06	34	4,7	21	53	11,7	22	20-11-32: Ex. fezes
5-10-32	4,28	37	5,1	20	47	11,9	25	Anc. + + +
13	4,26	33	4,6	18	42	10,8	26	18-6-33: Ex. fezes
20	4,35	35	4,8	24	55	11	20	Anc. —
29	4,53	35	4,8	22	49	10,6	22	
10-11-32	4,50	35	4,8	22	49	10,6	22	
26	3,90	30	4,1	20	51	10,5	21	
29	3,95	32	4,4	18	46	11,1	24	
5-12-32	4,11	35	4,8	22	54	11,7	22	
9	4,77	42	5,8	24	50	12,2	24	
19	4,80	51	7,0	31	64	14,6	23	
27	5,60	65	9	[illegible]		16,1		
14-1-33	5,75	69	9,5	38	66	16,5	25	
25	5,65	69	9,5	37	66	16,8	26	
14-2-33	5,92	76	10,5	40	68	17,8	26	
4-3-33	6,00	77	10,6	38,5	64	17,7	27,5	
25	6,08	76	10,5	43,5	72	17,3	24	
19-4-33	5,81	75	10,3	36	62	17,6	29	
23-5-33	6,65	87	12	41	62	18	29	
20-6-33	5,93	82	11,3	40	68	19,1	26	

Obs. nº. 10

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-globina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
21 – 9 – 32	3,35	39	5,4	19	57	16,1	28	29 – 11 – 32 :— Ex. fezes
28	2,93	35	4,8	16	55	16,4	29	Anc. + +
6	2,47	33	4,55	17	71	18,4	27	Tric. +
18	2,85	31	4,3	16	57	15,1	27	14 – 2 – 33: Ex. fezes
25	2,34	29	4	15	65	17,1	27	Anc. e Tric. — Neg.
1 – 11 – 32	3,10	38	5,25	20	65	16,9	26	6 – 4 – 33 :—
9	3,25	41	5,05	19	59	17,4	30	R. Wassermann — Neg.
16	3,25	35	4,8	18	55	14,5	26	R. Nome Apelt — Neg.
23	3,15	34	4,7	17	54	14,9	28	R. Pandy — Neg.
1 – 12 – 32	3,06	35	4,8	17	57	15,7	28	
8	2,96	34	4,7	17	58	15,9	28	
12	2,81	31	4,3	16	57	15,6	29	
30	3,67	36	5	20	56	13,5	25	
9 – 1 – 33	3,91	39	5,4	22	56	13,5	24	
19	4,55	51	7	28	62	15,4	25	
30	5,03	56	7,7	28	56	15,3	27,5	
13 – 2 – 33	5,37	66	9,1	31	58	16,9	29	
2 – 3 – 33	4,70	59	8,15	32	68	17,3	25	
22 – 3 – 33	5,62	74	10,2	33	59	18,2	31	

Obs. nº. 11

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume ue.	Indice Hemoglobina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
26-9-32	1,34	13	1,8	7	52	13,4	25	18—10—32:—Ex. fezes
3—10—32	1,74	24	3,3	12	69	19	27	Anc. + +
10	2,30 ?	38	5,2	24	104 ?	22,3 ?	22	Ascaris +
11		43	5,9					29-11-32
19	3,25	55	7,6	29	89	23,4	26	Anc. + +
26	3,70	58	8	30	81	21,6	27	Ascais +
12—11—32	3,75	65	9	28	75	24	32	4—12—32
28	3,75	69	9,5	30	80	25,2	32	Anc. + +
6-12-32	3,78	70	9,2	31	82	23,6	30	Ascaris + +
13	4,07	74	10,2	31	78	24,2	30	25—2—32
26	4,51	77	10,6	34	76	23,6	31	Anc. +
6-1-33	4,84	77	10,6	31	64	22	34	27—5-32
21	4,84	79	10,9	38	80	22,6	29	Anc. — Negativo
11-2-33	4,85	75	10,4	34	70	21,4	31	R. Weber +
2-3-33	4,82	81	11,2	37	77	23,3	30	13—6-33 - Dosagem de proteina no plasma
25	4,22	73	10,1	31	74	24	33	(meth. refractometrico) — 8,7 o/oo
19-4-33	4,16	71	9,8	34	82	23,6	29	
5-5-33	4,90	76	10,5	34	70	21,4	31	
22	4,89	77	10,6	35	71	21,2	30	
30	4,84	83	11,45	37,5	72	23,6	30,5	
12-6-33	4,92	81	11,2	38	77	22,8	29,5	
28	5,57	92	12,7	39	70	22,8	32,5	
7-7-33	5,11	92	12,7	38	74	24,9	33	

Obs. nº. 12

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratario
29—9—32	2,27	24	3,3	12	53	14,5	27,5	18—10—32: Ex. fezes
6—10—32	1,88	18	2,5	11,5	61	13,3	22	Anc. + + +
12	2,02	26	3,6	14	70	18	26	Tric. + +
18	3,26	48	6,6	23	71	20,2	29	25—2—33
24	3,50	53	7,3	27	77	20,8	27	Anc. + + +
31	3,16	51	7	26	82	22	27	Tric. + +
16—11—32	2,84	46	6,3	21	74	22,2	30	26—10—33
25	2,90	46	6,3	20	69	21,7	31	Anc. + + +
5—12—32	3,01	48	6,6	25	83	22	26	Tric. + + +
14	3,31	54	7,5	26	79	22,6	29	27—2—34
20	3,35	54	7,5	25	75	22,4	30	Anc. + + +
28	3,24	50	6,9	24	74	21,4	29	Tric. + +
3—1—33	3,18	47	6,5	24	75	20,4	27	8—3—34: (por concentração)
16	3,20	45	6,2	27	74	19,4	23	Anc. + +
6—2—33	3,97	62	8,4	28	71	21,2	30	Tric. + +
13	3,48	58	8	26	75	23	31	20—3—34
2—3—33	3,80	55	7,6	28	74	20	27	Anc. + +
22	3,10	42	5,8	22,5	73	18,7	26	Tric. +
18—4—34	2,47	26	3,6	16	65	14,6	22,5	6—4—34
5—5—33	2,90	54	7,5	28	93	25,9	27	Anc. +
13—6—33	3,22	39	5,4	22	68	16,8	24,5	Tric. +
21—7—33	3,80	60	8,3	29,5	78	21,8	28	16—4—34
18—8—33	3,60	49	6,75	25	69	18,7	27	Anc. —
5—10—33	3,71	60	8,3	29	78	22,4	29	Tric. +
28—10—33	3,85	60	8,3	29	75	21,6	28,5	
17—2—33	3,78	68	9,4	29	77	24,8	32	
27	4,25	55	10,35	34	80	24,4	30,5	
1—3—34	4,22	75	10,35	31	73	24,6	33	
2	4,21	74	10,2	34	81	24,2	30	
6	4,61	75	10,35	36	78	22,5	29	
12	4,70	76	10,5	36	77	22,3	29	
17	4,45	67	10,35	33,5	75	23	30,5	
4—4—34	4,83	82	11,3	35	73	23,4	32	
18	4,94	83	11,45	36	81	23,2	32	

Obs. nº. 13

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
13—10—32	2,12 ?	10	1,4	6			23	18—10—32: Ex. fezes
19	2,10	23	3,2	12	57	15,2	27	Anc. + + +
22	2,03	29	4	16	80	20	25	Ascaris + + +
28	2,48	44	6,1	23	92	25,8	26	8 - 3—33
3 - 11 - 32	3,00	57	7,9	25	83	26,2	32	Anc. + + +
16	3,20	63	8,7	26	81	27,2	33	Ascaris + +
26	3,28 ?	65	9	27	81 ?	28 ?	33	R. Werber: + + +
6—12—32	3,28	63	8,7	28	85	27	31	14—3—33:
19	3,87	73	10,1	32	82	26	32	Anc. + +
26	3,92	73	10,1	33	84	26	31	Ascaris + + +
9—1—33	3,61	66	9,1	32	89	25,2	28	18—4 - 33: Exame urina
21	3,75	66	9,1	30	80	24,3	30	Albumina — Traços accent.
15—2—33	4,04	69	9,5	29	72	23,4	33	Pig. biliares — Presente
4—3—33	3,75	66	9,1	32	81	24,3	28	Sedimento: Raros cilindros granulosos e
25	3,58	65	9	33,5 ?				globulos de puz.
27	3,54	67	9,2	30	85	26	31	A péle e a conjunctiva apresentaram-se
19—4—33	4,09	75	10,3	32	78	25,2	32	ictericas
1—6—33	3,65	68	9,4	30	82	25,8	31,5	Figado palpavel, com o bordo inferior a
13	3,59	60	8,3	30	83	23,1	28	dois dedos abaixo da reborda costal.
21—7—33	4,04	76	10,8	35	86	26	30	24 - 4 - 33 — Pesq. de hematozoario após
18—8—33	4,22	70	9,65	29	69	22,9	33	injecção de 0,5 cc. de adrenalina — Neg.
31	3,75	68	9,4	28	75	25	33,5	22—5 - 33:
25—9—33	4,01	76	10,5	33	82	26,2	32	R. Wasseimann — Neg.
2—10—23	4,71 ?	79	10,9	33	70 ?	24,2 ?	33	25—10—33
14	4,10	76	10,5	29 ?		25,6		Anc. + +
23	4,07							8—1—34:
28	4,13	70	9,65	29	70	23,4	33	Anc. —
7—11—33	4,52	78	10,75	34,5	76	23,8	31	
16	4,90	80	11	34	70	22,5	32	
23	4,93	82	11,3	35,5	72	23	32	
10—1—34	4,72	80	11	34	72	23,4	32	

Obs. nº. 14

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
10—11—32	4,39	41	5,7	21	48	13	27	29—11—32 : —
28	4,12	38	5,3	23	56	12,8	23	Ex. fezes : —
9—12—32	4,10	38	5,3	20	49	12,9	26	Anc. +
19	4,30	47	6,5	25	58	15,1	26	Ascaris + +
28	4,82	53	7,4	33	69	15,4	22	23—10— : — Ex. fezes (Por concentração):—
11—1—33	5,02	60	8,3	31	62	16,6	27	Anc. — Negativo
24	4,84	63	8,7	31	64	17,9	28	
13—2—33	4,35	68	9,4	35	80	21,6	27	
3—3—33	4,45	69	9,5	33	74	21,3	29	
30	4,38	68	9,4	32	73	21,4	29	
27—4—33	3,72	62	8,6	29	78	23	30	
24—5—33	4,46	70	9,7	35	79	24	31	
15—6—33	4,75	78	10,8	35	74	22,8	31	
21—7—33	4,71	81	11,2	36	76	23,8	31	
12—10—33	5,20	81	11,2	37	71	21,6	30	
24	5,16	84	11,6	36	70	22,5	32	
20—11—33	5,12	85	11,7	35	67	22,8	33,5	

Obs. nº. 15

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratario
7-4-33	3,00	28	3,9	15,5	52	13	25	1-4-33: — Ex. urina
18	2,99	28	3,9	15	50	13	26	Albumina — Traços
27	3,18	28	3,9	15	47	12,3	26	Pigmentos e acidos bil. — Neg.
22-5-33	2,90	22	3	13	45	10,4	23	Chloretos — 12,24(24 h.)
25	3,11	25	3,45	15	48	11,1	23	Uréa 18,02
26	3,15	24	3,3	14	45	10,5	23,5	4-4-33:-
29	3,00	27	3,7	14,5	48	12,3	25,5	Ex. fezes: -
30	3,07	28	3,9	16	52	12,7	24	Anc. + + +
31	3,46	32	4,4	18	52	12,7	24,5	4-5-33: —Ex. urina
3-6-33	3,40	30	4,15	17	50	12,2	24	Albumina — Traços
5		32						Pig. e acidos biliares — Neg.
7	3,34	34	4,7	17	51	14,1	27,5	Chloretos — 14,03(24 h.)
28	3,69	43	5,9	24	65	16	24,5	Uréa 11,2 «
5-7-33	3,80	43	5,9	24	63	15,5	24,5	22-5-33:-
21	4,00	59	8,15	31,5	79	20,4	26	R. Wassermann — Negativa.
5-9-33	4,88	83	11,45	38	78	23,4	30	24-5-33: — Ex. fezes
29-11-33	4,85	88	12,1	36,5	75	25	33	Anc. + +
2-2-34	5,10	92	12,7	39	77	24,9	33	R. Weber — Fortemente pos.
3-4-34	4,84	94	13	38	79	26,8	34	6-9-33: — Ex. fezes (Concentração).
3-5-34	4,89	94	13	38	78	26,6	34	Anc. + + +
12-6-34	5,03	94	13	41	82	25,9	32	3-2-34: Contagem de ovos
14-7-34	4,95	94	13	41	83	26,2	32	44.000 gr. fezes
25-8-34	4,95	94	13	42	85	26,2	31	5-2-34:
								50.000 gr. fezes
								4-5-34
								18.000 gr. fezes
								19-5-34
								16.000 gr. fezes
								13-6-34
								58 000 gr. fezes
								29-6-34- Sangria de 20 cc.
								3-7-34- Sangria de 20 cc.
								25-8-34 - Contagem de ovos
								21.000 gr. fezes
								27-8-34
								40.000 gr. fezes

Obs. nº. 16

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
5–5–33	0,90	11	1,5	6	67	16,7	25	6–5–33: — Ex. fezes
20	2,32	40	5,5	22	95	23,8	25	Anc. + +
14–6–33	3,41	58	8	27	79	23,5	29,5	Ascaris + +
21–7–33	4,15	69	9,5	32	77	22,9	30	Tric. + +
12–10–33	3,25	44	6,1	23	71	18,8	26,5	Anguillula +
13–11–33	2,30	28	3,85	15,5	67	16,7	25	9–5–33: —
23	1,95	20	2,75	12	62	14,1	23	Pesq. hematozoario — Neg.
5–12–33	2,01	20	2,75	10	50	13,7	27,5	Ex. urina: —
13	1,86	17	2,35	10	54	12,6	23,5	Albumina, urobilina, pigimentos e acidos
18	1,73	16	2,2	9	52	12,7	24,5	biliares —
19	1,59	17	2,35	10	63	14,8	23,5	Negativo.
20	1,57	16	2,2	9	57	14	24,5	Chloretos 6,05 (Em 24 h)
21	1,51	17	2,35	9	60	15,6	26	Uréa 15,31 »
22	1,76	21	2,9	10	57	16,5	29	13–11–33: Ex. fezes
23	2,00	24	3,3	13	65	16,5	25	Anc. + + +
24	1,80	23	3,2	14,5	81	17,8	22	29–11–33
25	2,00	25	3,45	14	70	17,2	24,5	Anc. + + +
26	2,23	30	4,15	15	67	18,6	28	19–12–33:
27	2,20	32	4,4	19	86	20	23	Anc. + + +
28	2,00	36	5	19	95	25	26	Tric. |
29	2,30	40	5,5	21	91	23,9	26	Ascaris +
30	2,78	44	6,1	23,5	85	22	26	27–2–34:
31	2,90	45	6,2	25	86	21,4	25	Anc. + +
2–1–34	2,90	47	6,5	21,5	75	22,4	30	Tric. +
3	2,86	49	6,75	23	80	23,6	29	8–3–34 – (por concentração)
4	2,84	50	6,9	22	78	24,3	31,5	Anc. + +
5	3,45	58	8	29	84	23,2	27,5	Tric. +
6	3,55	56	7,7	29	82	21,7	26,5	Ascaris +
7	3,05	50	6,9	29	95	22,6	24	20–3–34 –
8	3,37	58	8	24	71	23,7	33	Anc. +
9	3,37	59	8,15	39	86	24,2	23	Tric. +
10 (14 horas)	3,38	65	9	20	89	26,6	30	Ascaris +
10 (18 horas)	3,30							16–4–34:
11 (3 horas)	3,65	60	8,3	27,5	75	22,8	30	Ascaris +
12 (14 horas)	3,86	62	8,55	30,5	79	22,2	28	Anc. —

13	3,55	62	8,55	26	73	24	33
15	3,39	63	8,7	31	91	25,6	28
16	3,42	64	8,8	30,5	92	26,7	29
17	3,90	69	9,5	31	80	24,4	30,5
18	4,00	72	9,95	34,5	86	24,9	29
22	3,62	61	8,4	29	80	23,2	29
23	3,63	64	8,8	28,5	79	24,2	31
24	3,77	68	9,4			25	
25	3,65	64	8,8	31	85	24,1	28
26	3,72	65	9	32	86	24,2	28
29	4,09	70	9,65			23,6	
30	3,60	68	9,4			26,1	
31	3,95	69	9,5	34	86	24	28
3—2—34	3,80	68	9,4			24,8	
5	3,92	72	9,95	32	82	25,4	31
6	4,28	73	10,1	34	79	23,6	30
7	4,03	70	9,65	32	80	24	30
9	4,20	73	10,1	32	76	24	31,5
15	4,13	72	9,95	32	78	24,1	31
19	3,95	69	9,5	33,5	85	24	28,5
24	4,55	79	10,9	36	80	24	30
1—3—34	4,60	81	11,2	37	80	24,4	30
2	4,40	78	10,75			24,4	
5	5,25	85	11,7	40	76	22,4	29
12	4,55	78	10,75	38,5	85	23,7	28
22	4,98	81	11,2	38	76	22,3	29
18—4—34	5,00	87	12	38	76	24	31,5

Obs. no. 17

Data	Hematias; mmc.	Hb o/o	Hb : grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
20—5—33	2,98	27	3,7	14,5	49	12,4	25,5	10—5—33: Ex. fezes
24		29	4					Anc. + +
25	3,24	37	5,1	20	62	15,7	25,5	Ascaris + +
26	3,23	37	5,1	20	62	15,7	25,5	22—5—33:
29	3,48	41	5,65	20,5	59	16,2	27,5	R. Wassermann — Neg.
2—6—33	3,56	50	6,9	25	70	19,4	27,5	24—5—33
4	3,82	53	7,3	28,5	75	19,2	25,5	Pesq. hematozoario — Neg.
17	4,07	64	8,8	31	76	21,6	28	Ex. fezes
26	3,95	65	9	30	76	22,7	30	Anc. + + +
11—7—33	3,92	67	9,25	29	74	23,6	32	Ascaris + + +
								R. Weber + + +

Obs. nº. 18

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-globina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
16—6—33	1,51	16	2,2	7 ?	46 ?	14,6	31,5 ?	15—6—33: Ex. urina dens. — 1012
17	1,53	16	2,2	9	59	14,4	24,5	Albumina — Traços nitidos.
19	1,50	16	2,2	7 ?	47 ?	14,7	31,5 ?	Pig. e ac. biliares, glicose, indoxila - Neg.
26	2,00	28	3,85	14	70	19,3	27,5	Cloretos em 24h — 16,2
3—7—33	2,50	37	5,1	18	72	20,2	28	Urea — 16,5
21	3,10	45	6,2	21	68	20	29,5	Pesq. de hematozoario
11—9—33	4,39	67	9,25	31	70	21	29,5	— Aneis de plasmodium falciparum
2—2—34	5,15	82	11,3	38	74	22	30	Ex. fezes: Anc. + + + Ascaris: + + + 21—6—33 — R. Wassermann — Neg. 14—8—33: Pesq. de pneumococo no escarro — Pos. 19—7—33: Ex. urina Albumina, pig. e acidos biliares Neg. 3—2—34 — Anc. + + + Ascaris + + Contagem de ovos de ancilostomo (Met. de Stoll) — 30.000 gr. fezes.

Obs. nº 19

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglobina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
24—10—33	1,95	21	2,9	10	51	14,9	29	1—11—33: R. Stern (Syphilis) — Neg. Ex. fezes Anc. + + + Ascaris + 3—2—34: Ex. fezes Anc. —
31	1,72	20	2,75	9	52	16	30,5	
4—11—33	1,90	20	2,75	9	47	14,5	30,5	
7	2,23	22	3	9	40	13,4	33	
11	2,43	27	3,7	11	45	15,2	33,5	
13	2,62	32	4,4	16	61	16,8	27,5	
16	3,10	39	5,4	22	71	17,4	24,5	
29	3,77	61	8,4	28	74	22,3	30	
10—2—34	5,11	97	13,4	40	77	25,8	33,5	

Obs. nº. 20

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
25—7—33	1,97	14	1,9	9	46	9,6	21	25—7—33 — Radio e eletrocardiographia.
26	1,98	14	1,9	9	46	9,6	21	Augmento global da area cardiaca. Onda
8—8—33	2,68	25	3,45	17	63	12,9	20	T muito baixa nas tres derivações.
15	2,98	30	4,15	16	54	13,9	26	Espaço S—T grandemente deformado nas
25	2,85	26	3,6	16	56	12,6	22,5	duas primeiras derivações. Rithmo regular
5—9—33	2,84	23	3,2	16	56	11,3	20	mas acelerado.
18	2,56	21	2,9	14,5	57	11,3	20	29—7—33: — Ex. fezes: —
21	2,60							Anc. — — —
25	2,52	20	2,75	14	56	10,9	19,5	Ex. urina: —
28	2,87	27	3,7	16,5	58	12,9	22,5	Dens. — 1008
2—10—33	3,40	28	5,25	22,5	66	15,4	23	Albumina, glicose, ac. e pig. biliares - Neg.
17	4,29	58	8	32	75	18,6	25	2—8—33: — R. Wassermann — Positiva.
4—11—33	4,10	69	9,5	31	76	23,2	30,5	21—2—34: —
3—1—34	4,78	78	10,75	34	71	22,5	32	Contagem de ovos nas fezes: — 30.000
20—2—34	4,73	82	11,3	39	82	24	29	por gr. de fezes
3—4—34	4,74	77	10,6	35	74	22,4	30	6—4—30: — Ex. fezes
3—5—24	4,10	65	9	33	80	21,9	27	Anc. — — —
10		64	8,8					4—5—34: Cont. ovos anc. nas fezes :—
18		72	9,95					30.000 gr. fezes.
12—6—34	4,70	74	10,2	36	77	21,8	28,5	
18	4,70							
22	4,80	81	11,2	37,5	77	23,3	30	
29	5,00	80	11	39	78	22	28	
13—7—34	5,35	90	12,4	42	79	23,2	30	

Obs. no. 21

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
1—8—33	2,52	23	3,2	11	44	12,7	29	1—8—33: — Ex. urina
8	1,95	20	2,75	9,5	49	14,1	29	Albumina, pig. e acidos biliares — Neg.
15	2,22	22	3	12	54	13,5	25	Chloreto — 0,5 p. litro
12—10—33	4,31	78	10,75	32	74	25	33,5	Urea 15,49 »
								Ex. fezes: —
								Anc. + +
								Tric. + +
								R. Wassermann — Negat.
								3—8—33:—
								R. Weber :— Positiva.
								7—8—33 :—
								R. Weber — Fracamente pos.
								Ex. urina :—
								Albumina, pig. e acidos biliares — Neg.
								Chloreto — 0,7 (24 hor.)
								Uréa 10,27 «
								23—8—33 :— Ex. fezes
								Anc. + + +
								Tric. + + +
								Ameba —
								R. Weber : Positiva.

Obs. nº. 22

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
8—8—33	2,50	25	3,45	16	64	13,8	21,5	9—8—33:—
15	2,53	26	3,6	16	64	14,2	22,5	R. Stern — Pos.
18	2,52	23	3,2	14	56	12,7	23	15—8—33:—
31	2,53	20	2,75	11,5	45	10,9	24	Ex. fezes: —
6—9—33	2,98	33	4,55	18	60	15,3	25	Anc. + + +
10	3,50	50	6,9	30	86	19,2	23	Tric. + +
11	3,40	53	7,3	23	68	21,5	32	Ex. urina: —
14	3,58	60	8,3	26	73	23,2	32	Albumina, pigmentos e acidos biliares - Neg.
19	3,81	65	9	27	71	23,6	33	Vol. em 24 h. — 860 cc.
22	3,96	72	9,95	33	83	25,1	30	Chloreto — 6,1 (Por litro)
25	3,94	71	9,8	29	74	24,9	34	Uréa — 14,45 «
28	4,25	74	10,2	35	82	24	29	3—2—34: — Contagem de ovos
2—10—33	4,10	72	9,95	33	81	24,3	30	22.500 gr. fezes
10	4,07	65	9	27	66	22,1	33	4—5—34: —
14	3,80	70	9,65	33	87	25,4	29	30.200 gr. fezes.
23	3,86	72	9,95	30	78	25,8	33	13—6—34: —
30	3,81	69	9,5	31	81	25	30,5	35.600 gr. fezes
17—11—33	4,74	83	11,45	33 ?	70 ?	24,2	35 ?	22—6—34
1—12—33	4,65	81	11,2	35,5	76	24,1	31,5	300 gr. fezes
28	4,70	79	10,9	35	75	23,2	31	29—6—34: — Ex. fezes (concentração)
2—2—34	4,90	76	10,5	34	70	21,5	31	Anc. —
3—4—34	4,78	77	10,6	36	75	22,2	29,5	
3—5—34	4,55	70	9,65	35	77	21,2	27,5	
10		72	9,95					
18		73	10,1					
12—6—34	4,46	76	10,5	35,5	80	23,6	30	
18	4,49							
22	5,10	81	11,2	38,5	75	22	29	
29	5,03	89	12,3	38	76	24,5	32	

Obs. nº. 23

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina µµ	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
9—9—33	3,19	24	3,3	18	56	10,3	18,5	31—8—33: — Anc. + +
18	2,68	26	3,6	17	63	13,4	21	2—9—33: — Ex. urina
25	2,44	20	2,75	16 ?	66 ?	11,3	17 ?	Uréa — 13,6
27	2,71	27	4,7	16	59	13,6	23	Chloreto — 5,6
30	3,28	33	3,55	19	58	13,8	24	Urobilina — Traços leves
5—10—33	3,40	36	5,0	26 ?	78 ?	14,7	19 ?	5—9—33: —
13	3,54	44	6,1	27	76	17,2	22,5	R. Wassermann — Negat.
25	3,88	60	8,3	29	75	21,4	28,5	8—9—33: —
1—12—33	3,90	68	9,4	32	82	24,1	29	Uréa — 13,49
20—2—34	4,16	67	9,25	36	87	22,3	26	Chloreto — 5,9
6—3—34	5,05	84	11,6	45	89	23	26	18—9—33: —
3—4—34	5,50	96	13,25	44	80	24,1	30	Pesq. de hematozoario — Neg.
								6—4—34: Ex. fezes Anc. —

Obs. nº. 24

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
6—12—33	2,66	33	4,55	16	60	17,1	28,5	7—12—34: —
12—1—34	2,62	25	3,45	14	53	13,2	24,5	Ex. fezes: —
21—2—34	1,66	18	2,5	9	54	15	28	Anc. + +
1—3—34	1,95	34	4,7	16	82	24,1	29,5	Tric. +
8		48						5—4—34: — Contagem ovos anc. — 7.500
10	3,34	58	8	30	90	24	26,5	gr. fezes
4—4—34	3,55	62	8,55	27	77	24,4	31,5	10—4—34: —
10	3,81	66	9,1	31	81	23,9	29	1.600 gr. fezes
18	3,94	75	10,35	34	86	26,3	30	14—4—34: —
10—5—34	5,02	86	11,9	38	76	23,7	31	1.500 gr. fezes
								17—4—34: —
								2.900 gr. fezes
								5—5—34: Ex. fezes
								Tric. +
								Anc. —

Obs. nº. 25

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
27—11—*33*	3,30	34	4,7	18	55	14,2	26	6—4—34: — Ex. fezes
5—3—34	2,75	32	4,4	16	58	16	27,5	Ascaris + + +
20	3,73	57	7,85	28	75	21	28	Anc. + + +
4—4—34	4,25	77	10,6	34	80	25	31	Contagem dos ovos: 14.800 gr. fezes.
10	4,20	77	10,6	34	80	25	31	14—4—34: — Contagem ovos
18	4,22	74	10,2	36	86	24,3	28	1.900 gr. fezes
3—5—34	4,70	78	10,75	38	81	22,9	28	17—4—34
19	4,85	83	11,45	39	80	23,6	29,5	1.600 gr. fezes
								5—5—34: — Ex. fezes
								Anc. +
								19—5—34: —
								Anc. —

Obs. nº. 26

Data	Hematias mme.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
16—8—32	2,94	44	6,1			20,6		15—8—32: — Ex. fezes
26	3,17	44	6,1			19,3		Anc. + + +
7—9—32	3,47	52	7,1	23	66	20,2	31	16—8—32
16	4,13	62	8,6	27	66	20,8	32	Dos. de uréa — 0,3 por lit.
28	4,33	65	9	32	74	20,8	28	Pes. de indican — Neg.
14—10—32	4,18	73	10,1	31	74	24,2	33	22—8—32 — Sedimento urinario:—
31	3,55	62	8,6	31	87	24,2	28	Numerosos globulos de puz. Hematias abundantes.
								Alguns cylindros granulosos
								Abundantes cellulas de descamação. Alguns corpusculos bi-refrigentes.
								21—10—32:—
								Albumina — Traços muito accentuados
								Sedimento—Grande quantidade de hematias e globulos de puz. Cylindros granulosos raros.
								3—11—32: — Sedimento urinario:— Numerosas hematias.
								Globulos de puz e cellulas de descamação.
								Pes. de bacillo de Koch na urina — Ex. bacterioscopico — Negat.
								Albumina — Traços accentuados.
								Pig. biliares — Levissimos traços.
								Chloretos — 6,0 (Em 24 hor)
								Uréa — 12,75 «
								9—11—32:—
								R. Wassermann — Negat.
								14—11—32:— Ex. fezes
								Anc. + +
								21—11—32:— Numerosas hematias. Globulos de púz e cellulas de descamação.

BIBLIOGRAPHIA

1) DUBINI—Nuovo verme intestinale umano (agchy'osoma duodenale) constituente un sesto genere dei nematoidei proprii dell'uomo. Ann. univ. di med. e chir., 1843, 106, 5.
2) NEWCOMER, H.—Absorption spectra of acid hematin, oxyhemoglobin, and carbon monoxide hemog'obin. A new hemog obinometer. J. Biol. Chem., 1919, 37, 465.
3)—WINTROBE, M.—The size and hemoglobin content of the erythrocyte. J. Lab. & Clin. Med., 1932, 17, 899.
4) OSGOOD, HASKINS & TROTMAN—The value of accurately determined color, volume and saturation indexes in anemias. J. Lab. Clin. Med., 1932, 17, 859.
5) HADEN R. L.—Accurate criteria for differentiating anemias. Arch. Int. Med., 1923, 31, 766.
6) VAN ALLEN—An hematocrit method. J. Lab. Clin. Med., 1924/25, 10, 1027.
7) WINTROBE M.—Variations in the size and Hemoglobin content of erythrocytes in the blood of various vertebrates. Fol. Hemat. 1933, 51, 32.
8) ARRIGONI—Ueber die metamorphose des Kernes der menschlichen erythroblasten und ueber die natur der chromatophilen substanz der erythrocyten. Fol. Hemat. (archiv), 1925, 6, 444.
9) KRUMBHAAR—La reticulose. Le Sang. 1930, 4, 267.
10) FIESSINGER & LAUR—Technique de preparation des hématies granuleuses ou reticulocytes. Le Sang, 1930, 4, 257.
11) SEYFARTH—Experimentelle und klinische untersuchungen ueber die vitalfarbbaren erythrocyten. Fol. hemat., 1927, 34, 7.
12) STOLL—An effective method of counting hookworm eggs in faeces. Am. J. Hyg., 1923, 3, 63.
13) HAMBURGER—Bestimmung der relativen Anzahl roter Blutkoerperchen verschiedener Resistenz (Osmotische Resistenzkurve) mittels Na2SO4. Bioch. Zeit., 1922, 129, 163.
14) BRINKMAN & VAN DAM—Studien zur Biochemie der Phosphatide and Sterine. Bioch. Zeit., 1920, 108, 35 e 52 e 61.
15) SIMMEL—Die osmotische Resistenz der Erythrocyten. Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1923, 142, 252.
16) SIMMEL—Die Prufung der osmotischen Erythrocytenresistenz. Erg. d. inner. Med. u. Kind., 1925, 27, 507.
17) SMILLIE—Studies on hookworm infection in Brazil 1918-20. Monog. 17 of the Rock. Inst.
18) AUSTREGESILO A. & MACHADO V.—Anemia perniciosa na uncinariose. Arch. Bras. Med., 1911, 1, 489.
19) COTTI L.—Su un caso di anemia perniciosa pseudo-aplastica in corso di anchilostomiasi. Hemat. (Arch.)—1934, 15, 327.
20) SUAREZ R.—Clinical aspects of uncinarasis. Puerto Rico J. Pub. Healt. & Trop. Med., 1933. 8, 299.
21) FIESCHI—Le anemie da anchilostoma. Hemat. (Arch.), 1932, 13, 145.
22) GABALDON A.—Ancylostomiasis y su anemia. Gac. Med. Caracas, 1933, 40, 237.

23) BOYCOTT A. E.—The Milroy Lectures on Ankylostoma Infection. Lancet, 1911, 1, 718.
24) ASHFORD B. & IGARAVIDEZ, P.—Uncinariasis en Puerto-Rico Monog.—1916.
25) BOYCOTT A. E. & HALDANE J. S.—An outbreak of Ankylostomiasis in England. J. Hyg., 1903, 3, 95.
26) BARBARO-FORLEO—Fattori inorganici e fattori organici del meccanismo delle terapie antianemiche in relazione coi problemi patogenetici delle anemie. Hemat. (Arch.), 1934, 15, 51.
27) KOBAYASHI, T.—Sur les phénomènes régeneratifs des hématies dans les anemies de l'ankylostomiasis. Le Sang, 1929, 3, 129.
28) VAUGHAN & GODDARD—A comparative study of red cell diameter and red cell volume measurements. Lancet, 1934, 226, 513.
29) BETHEL, GOLDHAMER, ISAACS & STURGIS—The diagnosis and treatment of iron deficiency anemia. J. A. M. A., 1934, 103, 797.
30) FOG, E.—Die Veranderungen des kolorimetrischen Index, Volumenindex und Saturationsindex bei Kupferbahandlung der experimentellen Milchanamie. Bioch. Zeit., 1934, 269, 301.
31) BAERMANN, G.—Die Assanierung der javanischen und chinesischen Arbeiterbestand. Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg., 1912, 16, fasc. 5, 32.
32) DOCK & BASS—Hookworm Disease, St. Louis, C. V. Mosky Co., 1910.
33) DARLING S. T., BARBER M. A. & HACKER H. P.—Hookworm and Malaria Research in Malaya and Fiji Islands. Report of Rock. Found. 1920, publ. 9.
34) KEEFER C. & YANG C.—The value of liver and iron in the treatment of secondary anemia. J. A. M. A., 1929, 93, 575.
35) NAEGELI—Zur Behandlung der Anaemien und Leukaemien. Wien. Med. Woch., 1930, 80, 14.
36) CORREA B., CRUZ L. & BARROS NETTO—O ferro reduzido no tratamento das anemias secundarias. Rev. Ass. Paul. Med., 1932.
37) LIMA C. & COUTO L.—O ferro em altas dóses no tratamento das anemias hypochromicas. Mov. Med., 1932, 1, nº 7.
38) RHOADS C. & CASTLE W.—Observations on the etiology and treatment of the anemia of hookworm diseases. J. Clin. Inv., 1932, 9, 809.
39) POVOA, H.—Pathogenia da anemia nas verminoses, especialmente na ancylostomose. J. dos Clin., 1934, 15, 165.
40) BIGGAM & GHALIOUNGUI—Ancylostoma anemia and its treatment by iron. Lancet, 1934, 227, 299.
41) JOSEPHS, H.—Mechanism of anemia in infancy. B. John's Hop. Hosp., 1932, 51, 185.
42) MINOT G. & HEATH C.—The reponse of the reticulocytes to iron. A. J. M. Sci., 1934, 183, 110.
43) AZEVEDO P. & CRUZ W. O.—Accentuada hemocatherese após administração de ferro em um caso de anemia hypochromica. Mem. Inst. Osw. Cruz, 1934, 29, 249.
44) POZZAN A.—Emorragie e sistema reticolo endoteliale. Path., 1933, 11, 206.
45) LANGEN C.—De Oorzaak der Anaemie bij Ankylostomiasis. Gen. Tijd v. Neder. Ind.—1933, 73, 592.

46) CRUZ, W. O.—Da medulla ossea na Ancylostomose. Mem. Inst. Osw. Cruz, 1933, 27, 423.
47) MINOT G., MURPHY W. & STETSON R.—The reponse of the reticulocytes to liver therapy: particulary in pernicious anemia. A. J. M. Sci., 1928, 175, 581.
48) OEHLBECK W., ROBSCHEIT—ROBBINS F. & WHIPPLE G.—Marrow hyperplasia and hemoglobin reserve in experimental anemia due to bleeding. J. Exp. Med., 1932, 56, 425.
49) KRAFKA J.—Endogenous uric acid and hematopoiesis. J. Biol. Chem., 1929, 83, 409.
49-a) LIMA C.—A proposito da pathogenia das syndromes anemicas. Folha Med., 1933, 14, 450.
50) DUNCAN WHITE—Ankylostomiasis — Simplified diagnosis and treatment. A. Trop. Med. & Parasit., 1916, 10, 79.
51) CRUZ W. O.—Pathogenia da anemia ancylostomotica. I—Portadores de parasitos — Relação entre a actividade do helminthoo e a deficiencia de ferro na genese da doença. Mem. Inst. Osw. Cruz, 1934, 28, 391.
52) STARKENSTEIN E.—Beitraege zur Pharmacologie des Eisens. Arch. f. exp. Path. Pharm., 1926, 118, 131.
53) STARKENSTEIN E.—Ueber die Resorbierbarkeit von Eisenverbindungen aus dem Verdauungskanal. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, 127, 101.
54) MINOT G., MURPHY W.—Treatment of pernicious anemia by special diet. J. A. M. A., 1927, 87, 470.
55) MINOT G., MURPHY W.—A diet rich in liver in the treatment of pernicious anemia: Study of one hundred and five cases. J. A. M. A. — 1927, 89, 759.
56) OTTENBERG R.—Reclassification of the anemias. J. A. M. A., 1933, 100, 1303.
57) BASS C.—A case of pellagra caused by amylophagy resulting from uncinariasis. Nashville J. M. & S., 1910, 104, 308.
58) BINETTI G.—Sulla presenza dell anchilostoma nei pellagrosi. Gazz. d. osp., 1902, 23, 1436.
59) PISENTI G. & MANDOLESI S.—Anchilostoma e pellagra. Gass. d. osp., 1901, 22, 874.
60) SANTINI A.—Anchilostomiasi e pellagra. Salute pubbl., 1903, 16, 256.
61) WOODCOCK H.—Helminthic infections in relation to pellagra. Lancet, 1920. 1, 1193.
62) KYNKOFF—Blut und Blutbildung bei schweren Faellen von Pellagra. Fol. hemat., 1931, 45, 196.
63) SURE B. & KIK M. & WALKER D.—Vitamin requirements of nursing young. J. Biol. Chem., 1929, 82, 287.
64) SURE B. & KIK M. & WALKER D.—The effect of avitaminosis on hematopoietic function. II—Vit. B. deficiency. J. Biol. Chem., 1929, 83, 387.
65) YOSHIUE—Ueber die bedeutung der verschidenen Vitamine für die Eisenassimilation beim... Bioch. Zeit., 1923, 134, 363.

66) HARAMAKI—Vitamine und eisenstoffwechsel beim erwachesenen Individum. Bioch. Zeit., 1923, 134, 354.
67) KAWAMURA—The influence of Vit. B on the intestinal secretion. Jap. J. Exp. Med., 1929, 7, 157.
68) FONTES G. & THIVOLLE L.—Recherches experimentales sur la therapeutique de l'anemie grave par carence martiale et notamment par hemorragies. Le sang, 1933 e 1934, Vols. 7 e 8.
69) WALTNER K. & WALTNER K.—Kobalt und Blut. Klin. Woch., 1929, 8, 313.
70) MASCHERPA P.—Haematopoietic effect of cobalt. Chem. Abst., 1930, 24, 3280
71) MYERS V., BEARD H. & BARNES B.—Studies in the nutritional anemia of the rat. J. Biol. Chem., 1931, 94, 117.
72) ORTEN J., UNDERHILL F., MUGRAGE E. & LEWIS R.—Polycethemia in rats on milk-iron-copper diet supplemented by cobalt. J. Biol. Chem., 1932, 96, 11.
73) STARE F. & ELVEHJEM C.—Cobalt in animal nutrition. J. Biol. Chem., 1932, 99, 473.
74) WHIPPLE G. & ROBBINS R.—Blood regeneration in experimental anemia. Influence of manganese, zinc, copper, aluminum, iodine and phosphates. Am. J. Physiol., 1930, 92, 378.
75) WADDELL J., STEENBOCK H. & HART E.—Iron in nutrition. X—The specificity of copper as a supplement to iron in the cure of nutritional anemia. J. Biol. Chem., 1929, 84, 115.
76) ELVEHJEM C. & SHERMANN—The action of copper in iron metaboilsm. J. Biol. Chem., 1932, 98, 309.
77) TITUS R., CAVE H. & HUGHES J.—The manganese-copper-iron complex as a factor in hemoglobin building. J. Biol. Chem., 1928, 80, 565.
78) MYERS V. & BEARD H.—The influence of inorganic elements on blood regeneration in nutritional anemia. J. A. M. A., 1929, 93, 1210.
79) MITCHELL H. & SCHMIDT L.—The relation of iron from various sources to nutritional anemia. J. Biol. Chem., 1926, 70, 471.
80) MITCHELL H. & VAUGHN M.—The relation of inorganic iron to nutritional anemia. J. Biol. Chem., 1927, 75, 123.
81) UNDERHILL A., ORTEN J. & LEWIS R.—The inability of metals other than copper to supplement iron in curing the nutrional anemia of rats. J. Biol. Chem., 1931, 91, 13.
82) —J. A. M. A., 1933, 101, 212.
83)—MACKAY H.—Copper in nutritional anemia in infancy. Arch. Dis. Chil., 1933, 8, 85.
84) HEATH—Oral administration of iron in hypochromic anemia. Arch. Int. Med., 1934, 51, 459.
85) HAUSERMANN E.—Die Assimilation des Eisens. Ztschr. f. physiol. Chem., 1897, 23, 555.
86) SCHULTZE—Die Bedeutung der schwermetalle fur die anamiebehandlung. Klin. Woch., 1932, 11, 497.
87) CRUZ W. O.—Hypothese sobre a pathogenia da anemia na ankylostomose. Bras. Med., 1932, 46, 593.
88) ROTTER W.—Ueber die histologischen Veranderungen des Duundarms bei Ankylostomiasis. Virch. Arch., 1931, 280, 587.

89) GARIN CH., ROUSSET I. & GOUTHIER B.—L'ankylostomose.
90) LUTZ, A.—Hypoemia intertropical. Monog.—1888.
91) SCHMIDT, B.—Der Einfluss eisenarmer und eisenreicher Nahrung auf Blut und Koerper Monog.—1928.
92) HUART A.—On the causes of anemia in Ankylostomiasis. Acta Leid., 1929, 4, 48.
93) FOURIE—The haematology and Pathology of Haemonchosis in Sheeps. Veter. Ser. Ond.-Rep., 7, pags. 495.
94) FUELLEBORN F. & KIKUTH W.—Wie entsteht die Anaemie bei Hakenwurminfektion ? Arch. f. Schiffs.-u. Trop. Hyg., 1929, 33, 171.
95) NICOLL W.—The blood volume in Ankylostomiasis. J. Hyg., 1914, 13, 369.
96) WELLS H.—Observations on the blood sucking activities of the hookworm, *Ancylostoma caninum*. J. Parasit., 1931, 17, 167.
97) NISHI M.—Experimental observations on the blood sucking activities of Ancylostomidae, especially *Ancylostoma caninum*. J. Med. Ass. Formosa, 1933, 32, 677.
98) MARTIN & ROSS—A minimal computation of the amount of blood removed daily by *Haemonchus contortus*. J. Helm., 1934, 12, 137.
99) LOOSS, A.—Die Lebengeschichte des Anchylostomum duodenale. Centralbl. f. Backteriol., 1896, 20, 1.
100) BENEKE—Grundlinien der Pathologie des Stoffwechsels. Anno 1874, pag. 400.
101) PETRARCA F.—Sul comportamento del gruppo azotato e del ferro in due casi di anchilostomiasi. Il Policl., 1909, 16, 416.
102) LOBO A.—Etudes hematologiques dans la fièvre jaune.—Compt. Rend. Soc. Biol., 1928, 100, 946.
103) ROSENBLUM M. & MALKOWA M.—Zur Charahteristik der Anaemie bei Anchylostoma duodenale. Fol. hemat., 1928, 37, 197.
104) ASHFORD B., PAYNE G. & PAYNE F.—The larval phase of uncinariasis. Puerto-Rico J. Publ. Heal. & Trop. Med., 1933, 9, 97.

— ERRATA —

Pag.	264	em vez de	repetimos	leia-se	repetiamos
«	264	« «	tomada do sangue	»	tomadas de sangue
»	265	« «	o resultado	«	os resultados
«	265	« «	intervindo	«	intercorrido
«	265	« «	a parte inferior	«	as partes inferiores
«	265	« «	Dominam-se	«	Denominam-se
«	272	« «	abcisa	«	abscissa
«	273	« »	dão	»	dá
«	290	« «	tiveram	«	teve
«	295	« «	administrados	«	administradas
»	305	« «	no limite normal	«	normal
«	307	» «	poérm	«	porém
«	307	« «	observados	«	observado
«	313	» «	produziram	«	produziu
»	313	« «	A administração	«	As administrações
«	313	« »	provocaram todos elles	«	provocaram
«	313	« «	passados	«	passado
«	322	« «	aproximam	«	aproximou
«	327	« «	voltado	«	volta
«	336	« «	que encontravam	«	encontravam-se
«	339	« «	poiquilocytose	«	poikylocytose
«	339	« «	oligochronemia	«	oligochromemia
«	340	« «	inicial	«	marcial
«	342	« «	outras	«	outra
«	354	« «	dietas differentes de riqueza	«	dietas de differentes riquezas
«	354	« «	póde-se	«	póde
«	357	« «	em virtude	«	em virtude de
«	357	« «	acto	«	facto
«	358	« «	abrangem	«	abrange
«	359	« «	ter	«	terem
»	359	« «	dizem	«	diz
«	362	« «	observam	«	observa
«	364	« «	unido	«	unico
«	364	» «	parecer ser uma	«	perece ser em uma
«	365	« «	hypechromica	«	hypochromicas
«	370	« «	idiota	«	idiotia
«	374	« «	de hemoglobina	«	da hemoglobina
«	374	« »	proximos	«	proximo
«	375	« «	fizermos	«	fizemos
«	376	« «	lugar de ferro	«	lugar do ferro
«	383	« «	semanas	«	semanaes
«	386	« «	o factor ou principal	«	o factor unico ou principal
«	389	» »	acompanhal-o	«	acompanhal-os
«	390	« «	ao ferro de acido chlorhidrico	«	ferro-acido chlorhydrico
«	391	« «	as vantagens	«	as vertigens

Pathogenesis of Anaemia in Hookworm Disease

II—Causes wich determine the regenerative and degenerative phenomena in this anaemia and contributions towards the elucidation of their inmost mechanism.

by

W. O. CRUZ

INTERPRETATION

Haematologic features of hookworm anaemia:—

In Table 2, the haematologic examinations are collected which were carried out in several cases, during the severest periods of the anaemia. From this Table will be seen that the decrease in number of red blood cells as well as that of the Hb. rate and of the haematic indices proceed with a like intensity, without any preference for the age of the individual. Thus, in a child 11 months old, we verified 1.42 Ht. cmm. and 13 % Hb., and in a man 62 years of age 1.30 Ht. cmm. and 16 % Hb. Furthermore, in a child 8 years old, we verified haematic indices extremely degenerated (Vol. 54; Hb.-10.9; Sat.-24), the same occurring in an individual 54 years old (Vol.-56; Hb.-10.3; Sat.-19).

With regard to the incidence of the disease, there seems to exist a manifest preference for children under 14 years. We have observed that 58 % of our patients belonged to this group, 27 % were between 14 and 35 and 15 % above 35 years. On account of the rather small number of our cases, all statistical readings lose a good deal of their value, but such distribution of the disease per ages is fully confirmed by numerous cases of which we had superficial notice. Moreover, this fact points out that the region where we are engaged in our work is, under this viewpoint, identical with a number of others already observed. The infestation incidence in Brazil studied by Smillie (17) with regard to the age of the individuals does not coincide with the anaemia incidence given above. Smillie informs that the strongest infestations in man are met with in individuals between 15 and 45 years, whilst our own experience points out that more than half of the severe cases of anaemia are met with in individuals under 15 years. With regard to sex, the incidence of severe anaemia evidently inclines towards the male (77 %).

Table 2 [1]

Case	Sex	Age	R. B. C. emm.	Hb o/o	Hematokrit o/o	INDICES			Reticulocytes o/o	
						Volume mc.	Hb. yy.	Saturation o/o		
1	M	11	2.50	26			14.4		2.4	
«			3.18	34	17	54	14.7	28	3.4	
2	M	32	1.70	17			13 8		1.2	
«			2.10	19	10	50	12.4	26	2.2	
3	M	21		15					0.8	
»			4.58	40	25	55	12	22	2.6	
4	M	8	3.46	29			11.6			
5	F	7		22					2.8	
«			2.83	29	17	61	14.2	23		
6	M	62	1.30	16			16.9		4	
7	M	11 m.	1.42	13			12.9		0.6	
8	F	13	1.45	10	7	50	10	21	4	
9	F	26	3.90	30	20	51	10.5	21	2	
10	M	7	2.34	29	15	65	17.1	27	4	
11	M	11	1.34	13	7	52	13.4	25	6 ?	
12	M	8	1.88	18	12	61	13.3	22	6	
»			2.47	26	16	65	14.6	22		
13	M	10		10	6			23		
14	M	8	4.12	38	23	56	12.8	23		
15	M	25	2.90	22	13	45	10.4	23	2.4	
16	M	12	0.90	11	6	67	16.7	25		
«			1.73	16	9	52	12.7	24	2.8	
17	M	35	2.98	27	15	49	12.4	25	4.4	
18	M	55	1.53	16	9	59	14.4	24		
19	F	18	1.90	20	9	47	14.5	30	2	
20	F	10	1.97	14	9	46	9.6	21		
»			2.52	20	14	56	10.9	20		
21	M	45	2.22	22	12	54	13.5	25		
22	M	8	2.53	20	12	45	10.9	24		
23	M	54	3.19	24	18	56	10.3	19		
24	M	8	1.66	18	9	54	15	28		
25	F	9	3.30	34	18	55	14.2	26		
32 determinations in 25 cases		from 11 months to 62 years of age	29	32	25	24	29	25	18	Number of determinations
			2.41	18.68	13.1	54.4	12.75	2.38	2.98	Average result
			2.28	17.3	12.2	53.5	12.44	23.4	2.91	Average of 90 o/o of the results

[1] — Table regarding the hematic values verified in each case. In some cases we present two minimum values, because after the suspension of the martial medication, the anemia proceded again until attaining extreme limits. We preferred the hematologic examination which presented a lower Hb. rate or that in which the hematic indices were extremely decreased in spite of a moderately low Hb. rate.

The number of red blood cells is the most variable reading in the haematologic aspect of anchylostomotic anaemia. In individuals presenting sufficiently evident or even severe symptoms, we observed a maximum of 4.58 and a minimum of 0.90 cmm. In this region, the number 4.58 is practically a normal reading in man; the same may be said with regard to the reading 3.90 which we verified in woman in like conditions of severity. The greater part of the results are grouped between 1.30 and 2.60 (65 %); readings 2.60 to 3.50 were observed in 27 %, and above 3.50 in 7.5 % of the results. We have observed one single case below 1.30 (0.5 %).

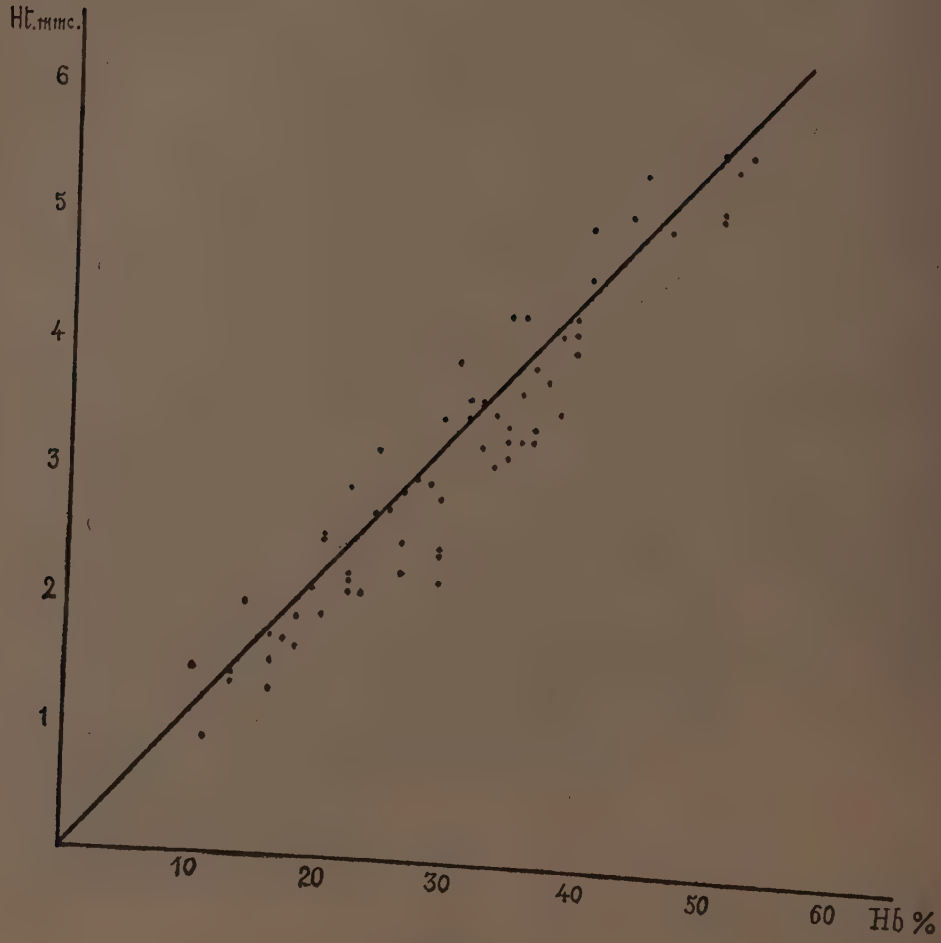
The most constant feature in severe anaemiae from anchylostomiasis is verified in the haematic indices. The average red blood cell presents so constant characters of volume, of haemoglobin quantity and of haemoglobin saturation that this circumstance leads to the supposition that there is a well determined and constant cause producing these aspects. The slight variation of the results is here presented as follows:

Indices	Average	Max. value	Min. value	% of the results
Volume	54	60	50	70
Hemoglobin	12.5	14.5	10.5	92
Saturation	23	26	19	85

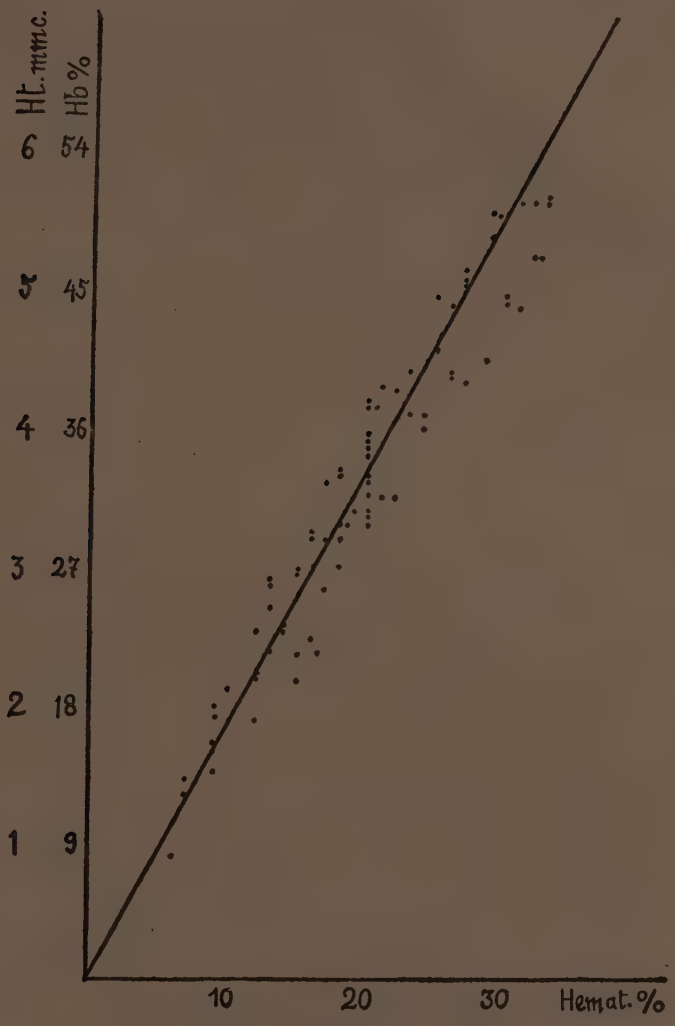
Considering that, when a slightly greater amplitude of Vol. ind. is admitted (65 to 45), all the results are then comprised (100 %) mainly regarding the limit of error in the methods employed for the determination of these indices (Vol. ind.-5uc, Hb. ind.-1 yy, Sat. ind.-2 %) the marked constancy of degeneration intensity of the anchylostomotic red cell is clearly to be seen.

It is found that, the aspect of the red blood cell being constant, the Hb. rate in peripheral blood depends upon the number of red cells. Thus, when high values of red cells are found (4.58), the also the highest Hb. rates (40 %) are verified, whilst the smallest numbers of red cells are accompanied by the lowest Hb. rates (10 %, 11 % or 13 %). This fact may well be seen in Graphic 5. In this graphic not only the observations of the present work are represented, but also those which will be published in a second note and in which the action of vermifuges upon blood was observed. Therefore, in straightforward cases of severe anchylostomiasis we are enabled to calculate the Hb. rate with an approximation sufficient for clinical purposes, when the number of red cells is given, and vice versa the number of red cells when the Hb. rate is given.

The reading given by the haematokrit depends upon the number of cells. Such being the case, the knowledge of the haematokrit (a haematologic investigation very easily carried out) with sufficiently approximative precision affords the number of cells and the Hb. rate. Graphic 6 shows



Graphic 5



Graphic 6

that the red cell in anchylostomiasis is a cell haematologically well characterized, as we are enabled to know the number of the red cells and the Hb. rate when proceeding from the haematokrit.

Reticulosis always presented low readings, oscillating around 3 % (0.6 % to 6 %). The examination of smears stained by the classical method

of May-Gruenwald-Giemsa in all cases revealed a more or less constant aspect. Anisocytosis, poikilocytosis and intense oligochromaemia are facts which are always verified. In our opinion, in cases of straightforward anchylostomiasis the presence of normoblasts, of red cells with nuclear remainders and of a pronounced polychromatism is of great rarity. The presence of megaloblasts, or of cells which may be interpreted as being megalocytes, has never been verified by us, not merely in these cases but also in a number of others which we examined superficially.

With regard to the elements of the white series we, in this paper, omit any reference to same as it will form the subject of another note.

Blood regeneration through martial treatment

The curves which represented the haematic readings in the regeneration through iron have an aspect already known in other anaemiae. Initially abrupt, they become milder until they reach normal levels where they remain constant. On the basis of these curves of a hyperbolic shape, we divide the regeneration into two periods. The one is that in which regenerative phenomena are more intense, brought into evidence by the rapid ascent of the curves. The other is that in which the ascent of blood readings takes place in a slower way.

1st. regeneration period: — In Table 3, a summary of the data is found concerning this first regenerative period. The 28 determinations of the 23 cases presented were carried out starting from the blood aspect previously described, i. e. from the usually met with in severe cases of anchylostomiasis. The time taken by this first stage of treatment varied from 12 to 40 days, the total average being 21 days. It must be borne in mind that in many cases the haematologic examinations were not carried out with great frequency, owing to which it may be possible that the longer spaces of time observed already belong to the period following. Therefore our belief is that this first stages comes to pass within 15 to 20 days after the beginning of martial treatment.

The haematic indices at the end of this period do not appear normal, apart from a slight microcytosis and hypochromia. The examinations of the slides, also at the end of this regeneration period, shows the existence of two distinct kinds of red cells. By the side of degenerated microcytic and hypochromic red cells, others of an entirely normal appearance are observed. Therefore, one may interpret that the result still slightly abnormal of the haematic indices is due to the persistence of these old red cells. If we consider the newly formed red cell after iron administration as being normal, we are able to calculate the relation between the des-

truction of old red cells and the neoformation of young cells, thanks to the great diversity presented by their characteristic indices.

Table 3

Case	Age	PRIOR TO TREATMENT					Days of treatment	AFTER THE TREATMENT					Maximum reticulosis (o/o)	Daily Hb. increase (o/o)
				INDICES						INDICES				
		R. B. C. cmm.	Hb o/o	Volume uc.	Hb. yy.	Saturation o/o		R. B. C. cmm	Hb o/o	Volume uc.	Hb. yy.	Saturation o/o		
1	11	2.50	26		14.4		19	4.00	80		26.5		29 in 80 d.	2.84
2	32	1.70	17		13.8		15	3.44	58		23.2			2.73
«		2.10	19	50	12.4	26	15	3.40	54	76	21.9	28	21 in 60 d.	2.33
3	21		15				34	3.33	65		27			1.47
«		4.57	40	48	12	25	40	5.95	94	74	21.8	30		1.35
4	8	3.46	29		11.6		12		47					1.50
5	7	2.50	22		16.7		14	3.30	52		21.8			2.14
6	62	1.30	16		16.9		14	2.27	37		22.5		24 in 80 d.	1.50
7	11 m.	1.42	13		12.9		20	3.15	45		20.4			1.60
8	13	1.45	10	50	10	20	20	3.43	63	88	25.3	29	30 in 70 d.	2.65
9	26	3.95	32	46	11.1	24	20	4.80	51	64	14.6	23		0.95
11	11	1.34	13	52	13.4	25	23	3.25	55	89	23.4	26	37 in 60 d.	1.82
12	8	1.88	18	61	13.3	22	23	3.16	51	82	22	27	33 in 60 d.	1.43
«		2.47	26	65	14.6	22	26	3.00	54	93	25.9	27		1.08
«		3.22	39	68	16.8	24	30	3.80	60	78	21.8	28		0.70
13	10	2.10	10	57	15.2	23	20	3.00	57	83	26.2	32		2.35
14	8	4.10	38	49	12.9	26	19	4.82	53	69	15.4	22		0.79
15	25	3.40	30	50	12.2	24	25	3.69	43	65	16	24		0.52
16	12	0.90	11	67	16.7	25	15	2.32	40	95	23.8	25		1.93
«		1.73	16	52	12.7	24	30	4.00	72	86	24.9	29	35 in 50 d.	1.86
17	35	2.98	27	49	12.4	25	15	3.82	53	75	19.2	25	26 in 130 d.	1.73
18	55	1.50	16	59	14.4	24	14	2.50	37	72	20.2	28		1.50
19	18	2.23	22	40	13.4	33	20	3.77	61	74	22.3	30		1 95
20	10	2.52	20	56	10.9	19	22	4.29	58	75	18.6	25		1.73
22	8	2.53	20	45	10.9	24	23	3.96	72	83	25.1	30		2.26
23	54	2.44	20	59	11.3	23	30	3.88	60	75	21.4	28		1.33
24	8	1.66	18	54	15	28	18	3.34	58	90	24	27		2.22
25	9	2.75	32	58	16	27	30	4.25	77	80	25	31		1 50
Average		2.40	22	54	13.5	24.4	20.8	3.60	57.4	79.3	22.2	27.1	29 in 70 d.	1.70

Some facts of our observation, to be published in a further paper render very likely the above hypothesis that the red cell formed newly through iron administration is a normal cell. Thus, during the first days of regeneration the reticulocytes have a surface considerably larger than the adult red cell, just as is verified in normal blood; but when the Hb. ind. increases, generally after 20 or 30 days, the surface decreases and at this period the erythrocytometric formula indicates a normal distribution of red cells according to their diameter.

We have never observed a Hb. ind. above normal; nevertheless, we

verified in certain cases, at the beginning of the regeneration, an increase above normal of the Vol. ind. This, however, should not be interpreted as a pathological megalocytosis, as it disappears on further treatment and may be accounted for by the larger volume of the reticulocytes in reference to the normal adult red cell, as already stated above. Consequently, by virtue of the normal surface and coloration and also of the coexistence of a normal Hb. ind. when microcytosis disappears in blood, we may consider that the red cell, coming from the evolution which iron induced in the normoblasts stored up in bone marrow, has features identical with those of red cells from normal individuals observed at the same evolutional stage. Now, if that be so, we must consider the blood during the regenerative period as a mixture of two bloods of well determined features: one of them, normal blood, the average red cell of which contains 26 yy of Hb., and the other, the blood met with in severe anchylostomiasis, the average red cell of which contains 13 yy of Hb., as shown above. Then we shall understand that the ascendant curve of cells is the resultant of two other curves: one descendant representing microcytic and hypochromic cells which are being destroyed; the other ascendant representing newly formed normal cells which are being launched into the circulation. The curves which represent the haematic indices are also compound: one ascendant representing the average normal red cell (86 uc., 26 yy, 32 %); the other descendent representing the average red blood cell observed in severe cases (56 uc., 13 yy., 23 %). Therefore, by a simple calculation we are able to accompany approximately both inverse phenomena of haematic formation and destruction observed during the initial regenerative period, as well as to establish a quantitative interrelationship between such destruction and formation.

The demonstration of concomitancy of blood destruction and blood formation during the regenerative period is very simple, for admitting the hypothesis of a simple formation we are quite at variance with the facts observed. The verification of the slides shows in all patients a very constant appearance of shape, size and colorableness of the newly formed red cells (reticulocytes). Still, if we calculate the Hb. ind. on the basis of the fact that the newly formed cells are carrying in themselves the observed increase of the Hb. rate, we shall notice an abstruseness in the results. Suffice it to quote two extreme instances: in Case 16, the Hb. ind. of the reticulocytes calculated on this basis is 11 yy, and in Case 22 it is 50 yy. As the surface of the reticulocytes of these cases is almost the same, the Sat. ind. in one of them is very high. Now, after Wintrobe's works it is known that the Sat. ind. does not oscillate within great amplitudes and mainly that it does not pass the normal value which seems to be the maximum (32 to 34 %). Besides, so great a difference of Hb. in every cell would inevitably induce a pronounced diversity in the coloration, which is not obser-

ved as stated above. Moreover, in Case 16, on examining the blood every day during the initial stage of blood regeneration we verified a fair decrease in the number of cells preceding their formation which process, by the way, reproduced itself during the whole first stage of regeneration, as may be seen from the staircase aspect of the Graphics of this Case (see Graphic of Case 16).

As already stated, one of the most important stages of the haematic regeneration is that when the Hb. ind. reaches the normal figure which indicates a normal distribution of Hb. by the existent red blood cells. By verifying the number of cells before and after the normalization of that index we obtain the ratio between the initial number of cells (degenerated cells with Hb. ind. equal to 13 yy) and the number of normal cells (Hb. ind. equal to 26 yy).

Case nº.	2	1:1.8	Case nº.	16	1:1.9	
»	2	1:1.7	»	21	1:1.9	
»	3	1:2.0	»	23	1:2.3	
»	8	1:2.4	»	24	1:2.3	
»	11	1:2.8	»	25	1:1.8	(approx.)
»	15	1:1.6				

With the exception of Case 11 in which the ratio was found to be a little too high, the results oscillated within 1.6 and 2.4, with an average of 1:2. This result shows approximately that in the place of one degenerated and destroyed cell two normal red cells are formed through iron treatment.

The regenerative phenomena of the first period of treatment show a relative constancy in the cases in which the count of red cells is below 3 millions. In the cases with more than 3 millions and chiefly in those with a normal number of cells the regenerative phenomena are much slower as far as the normalization of the haematic indices is concerned (Cases 9, 14). The largest reticulosis in these cases is rather low as compared with that commonly observed.

The examination of the slides, in this first regenerative period, essentially shows a great increase of the rate of reticulocytes. During the first 2 or 3 days of treatment the rate of reticulosis does not vary apreciably, yet an attentive examination detects, during the second or even the first day, the presence of reticulocytes newly formed, recognizable by the absence of a clear centre and its uniform coloration. The largest reticulosis observed in severe cases varied between 22 and 35 %, appearing between the 5th and 13th day of iron treatment and in the majority of cases between the 6th and

7th day. The data concerning this fact are summarized in Table 4. This reticulosis is only found in cases with a small number of cells, a much lesser intensity being verified in those which present large numbers of cells per cmm. Along with the progress of the regeneration, reticulosis grows less until it reaches normal values (0.5 to 1 %).

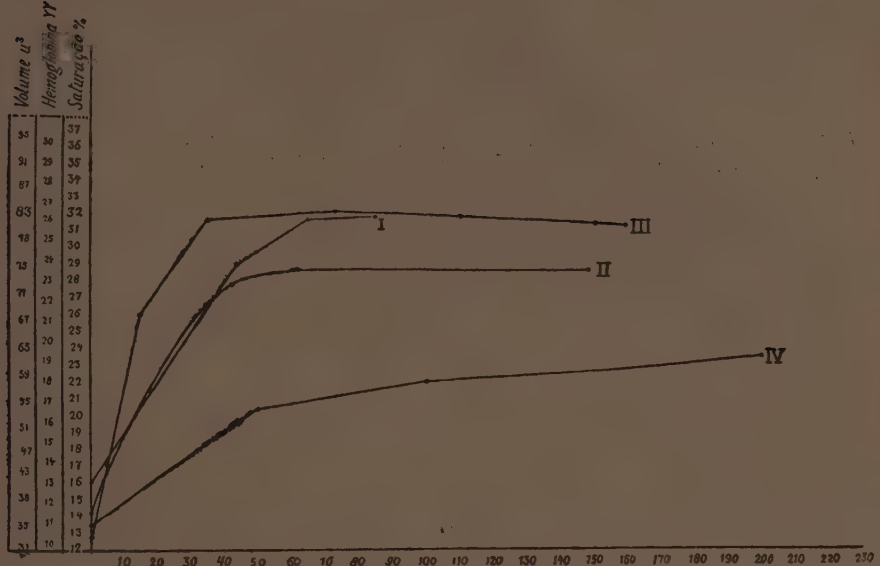
Table 4

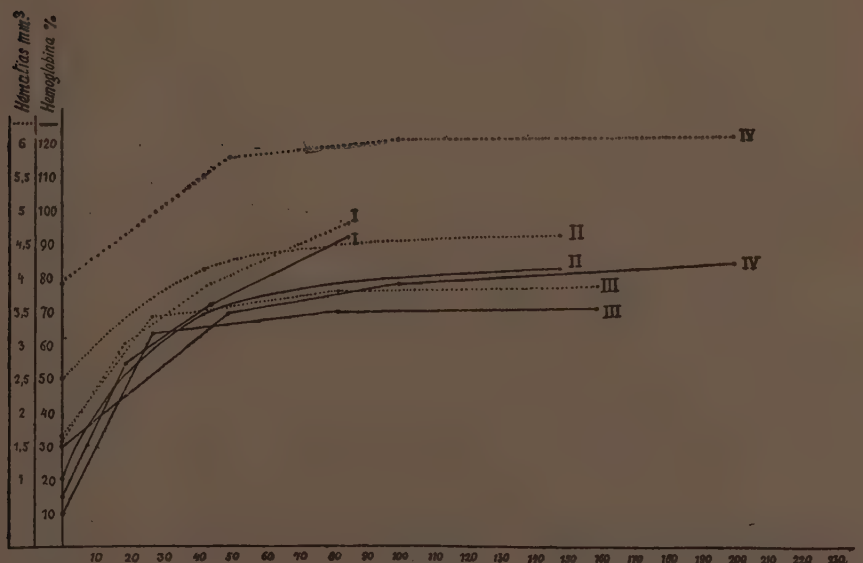
Cases	Age (years)	Number of R.B.C. at the beginning of the treatment	Maximum reticulosis (o/o)	Days of martial treatment	
1	11	2.50	29	8o	
2	32	2.10	24	7o	
6	62	1.30	25	10o	
7	11 m.	1.42	22	6o	
8	13	1.45	30	7o	
11	11	1.34	35	6o	
12	8	1.88	33	6o	
15	25	2.90	18	7o	Treatment with the admixture of an iron salt to diet
16	12	1.73	35	5o	
17	35	2.98	26	13o	
19	18	2.23	12	6o	Combined administration of iron and vermifuges

Another marked morphologic phenomenon in this first regeneration period is the intense polychromatophilia. By the way, these phenomena (reticulosis and polychromatophilia) always coincide, seemingly indicating properties common to one and the same cell, just as has already been observed by a number of authors. The presence of normoblasts and red cells along with nuclear remainders is not a salient aspect in the regenerative phenomena, as such cells are always met with in a rather slight number. Anisocytosis is very intense during the first 15 to 20 days of treatment, after which, just as occurs to poikilocytosis, it quickly diminishes until complete disappearance. The measurement of the surface of the red cells and the specific count of the white elements during the different stages of treatment will be dealt with in further works.

2nd regenerative period:—This period has its beginning when the intensity of the regenerative phenomena decreases, represented by a modification in the inclination of the curves. Not all cases present the same behaviour in this stage. They may be divided into 4 fairly distinct categories (see Graphic 7).

1) Cases in which the ascent of the curves goes on little by little until they reach the normal (Cases 3-in both treatments-4, 15, 18).


Volume u³
Hemoglobina YY
Saturação %
I
II
III
IV
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230


Hemacias mm³
Hemoglobina %
I
II
III
IV
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230

Graphic 7

2) Cases in which the ascent of the curves is slower reaching figures approaching the normal, yet without attaining them. The majority of cases belong to this group.

3) Cases in which after a short ascent of the curves, no further evidence of improvement is verified, the blood aspect remaining stationary. Generally, in such cases the haematic indices are normal, there being merely a decrease in the number of red blood cells (Cases 2, 8, 11).

4) Cases in which from the very beginning a large number of red cells is observed. The haematic indices ascend very slowly, reaching the normal after a long treatment. The number of cells at the end of the treatment appears the same, very little increased, or at other times with figures larger than normal (Cases 9 and 14).

Table 5

Case	Age	G. B. C. cmm	Hb o/o	Hematokrit o/o	Volume ac.	Hb. yy.	Saturation o/o	
1	11	4.44	73	34	77	22.8	30	
2	32	4.15	82	34	82	27.2	33	
3	2	5.25	91	36	69	24	35	
4	8	5.17	86	39	74	23	31	
5	7	4.53	74	33	74	22.6	31	
8	13	4.26	76	34	80	24.7	31	
9	26	6 00	77	38	64	17.7	28	
11	11	4.82	81	37	77	23.3	30	
12	8	3.78	68	29	77	24.8	32	
13	10	4.01	76	33	82	26.2	32	
14	8	4.45	69	33	74	21.3	29	
15	25	4.95	94	41	83	26.2	32	
16	12	4.15	69	32	77	22.9	30	
17	35	3.92	67	29	74	23.6	32	
18	55	5.15	82	38	74	22	30	
20	10	4.78	78	34	71	22.5	32	
21	45	4.31	78	32	74	25	33	
22	8	4.70	79	35	75	23.2	31	
23	54	3.90	68	32	82	24.1	29	
24	8	3.55	62	27	77	24.4	32	
25	9	4.25	77	34	80	25	31	
26	15	4.18	73	31	74	24.2	33	
Average		4.53	77	33.7	76	23.6	31.2	

The haematologic results obtained at the end of martial treatment in several cases are to be seen in Table 5.

The disappearance of the anaemia conveying the disappearance of the disease has been documented by us in a previous work (51) on the strength of some cases studied in detail in this paper. For a larger documentation we will quote the improvement of the erythrocytometric formula (Cases 15, 18, 20), a pronounced improvement of this formula (Case 22), the normalization of globular resistance (Cases 12, 13, 15, 18, 20, 22, 23), the normalization of the rates of proteins and lecithins in serum (Cases 15, 18, 20, 22), apart from the complete disappearance of oedema, of palpitations of the heart, of headaches, weariness, geophagy, etc., verified in all cases.

Such disappearance of all main symptoms of the disease, independently of the expulsion of the helminthic parasites, documented in this paper in the best possible way, suggests the idea that the martial treatment applied is able to influence these worms directly preventing their pernicious activity. Thus, one might be inclined to admit that the continued iron administration and the long period of observation rendered possible either a decrease in the vitality of the helminthic parasite or even its death and expulsion. Yet, through numerous examination of the faeces (see records) we verified in all cases the persistence of a plentiful egg-laying during the course of the whole time of our studies, the count of eggs after 10 months of iron treatment always detecting rather high figures (Cases 15, 18, 20, 22, 24, 25). The iron treatment being completed, the count of the eliminated worms was not possible to carry out in all cases with reliability, still in some of them rather high numbers were verified (from 700 to 1200).

It must be admitted, therefore, that the continued ingestion of iron, inducing an intense blood regeneration to appear, cures the anaemia and the disease, in the presence of a large number of helminthes with exuberant biologic activity, as shown by the normal and intense function of their reproductive organs.

We next mention the iron salts employed with efficiency and their respective dosage:

Medicament	*Grs. per diem*
Reduced iron	1 to 3
Ferrous chloride	0.4
Iron glycerophosphate	0.4 to 1
Ferrous phosphate (associated with a salt of calcium)	0.2
Ammoniacal ferrous sulphate	0.6 to 1

We also tried some other iron salts, but for a short time, which prevents us from affirming their efficacy; nevertheless, we believe in their po-

sitive action, as we verified a persistence of the blood readings or even their slight increase.

Ferrous lactate	0.6
Iron nucleinate	2
Iron perchloride	1.5

In general, we see that the efficient dose of iron in the treatment of the anchylostomic anaemia varies in accordance with the salt employed. Thus, the ferrous salts those which may be employed in lesser quantities, then follow ferric salts and finally reduced iron which is efficient only when administered in large doses. The minimum of the efficient doses observed by us was as follows:

	Gr. per diem	Age of the patients
Reduced iron	0.4	7
Ferric salts:		
Iron glycerophosphate	0.4 » »	» 8 »
Ferrous salts:		
Ammoniacal ferrous sulphate	0.6 » »	» 25 »
Ferrous chloride	0.4 » »	» 8 »
Ferrous phosphate	0.2 » »	» 9 »

In is important to add that we sought for a minimum dose with regard to reduced iron alone, and therefore the efficient doses of ferric and and ferrous salts are likely to be less than those here presented. We call an efficient dose that which suffices to raise the blood readings so as to approach normal, for still lesser doses also exert their action upon blood, yet only succeding in inducing a slight regeneration.

The maximum doses quite well tolerated by the patients go as far as 3 grs. per diem of reduced iron in an individual 11 years old, and 1 gr. per diem of ammoniacal ferrous sulphate in an individual 8 years old. As already stated in a previous paper the daily administration of iron during a long time (10 months to 1 year) conveys no disorder to the patients.

As the haematic regeneration by iron administration did not proceed in a uniform manner, we thought of the existence of a manifold insufficiency, interesting one or more of the other substances which are necessary for normal haematopoiesis. In order to verify it, we administered the following medicines:

	Grs. per diem
Tryptophan and histidine, daily intramuscular injections —	
Raw liver	100
Yeast (B Vitamin)	40
Copper lactate	0.015
Copper sulphate	0.020 to 0.050
Manganese sulphate	0.1
Cobalt chloride	0.05
Lecithin	1
Cholesterin	1
Arsenious acid	0.05

All these substances were employed during the 2nd period of the regeneration, always associated with iron. During the 1st period in one case copper sulphate alone was employed and in another copper lactate associated with iron. Of all these substances one resulted to be noxious in 2 cases: acute intoxication through copper (Case 3) and chronic intoxication by the same metal (Case 13), whilst the others resulted quite inefficacious in the blood regeneration and without any noxious action upon the organism. The administration of B Vitamin was made through a dietary regimen containing yeast, wheat grains, lemons and oranges. With the exception of liver which was administered in one single case, all the other substances were experimented in a number of cases and during a sufficient time for the verification of their action. Thus, we are able to assert that in these cases there was no blood modification which could be interpreted by the action of this haematopoietic factors (copper, manganese, cobalt, tryptophan, histidine, arsenic, lecithin, cholesterin and B Vitamin).

A diet exceptionally rich in iron (common diet plus 2 eggs, plentiful vegetables, walnuts, hazelnuts, etc.) or rich in iron (common diet plus 2 eggs per diem) administered apart from or together with iron treatment does not intensify the phenomena verified both during the 1st and the 2nd regenerative period. The same does not occur in some cases (Case 15) using a common diet prepared with sodium chloride mixed with ammoniacal ferrous sulphate (5 %), as an apreciable blood regeneration was verified. This experiment was controlled by Case 17. Two patients to whom the same quantity of iron salt was administered per diem were observed during an equal period. The result showed that ammoniacal ferrous sulphate, when mixed with sodium chloride, loses half of its efficiency. On repeating this experiment in 2 other patients (Cases 20 and 21), we obtained negative results, in the former owing to the short period of observation (7 days) and in the latter in virtue of the inappetency presented by the patient. It is

our intention later on to resume these experiments on initial treatment of anchylostomiasis by a diet miglen with iron considering the partial success of the cases here presented and also the inestimable value of this method from the prophylactic viewpoint.

In a previous paper (51), we have demonstrated that the iron quantity necessary for the maintenance of the haematic figures is much less than that necessary for the initial process of cure. We verified that in adults strongly infested (40.000 anchylostoma eggs per 1 gr. of faeces) 0.3 gr. ammoniacal ferrous sulphate were sufficient per diem in order to preserve the healthy state of the patient despite the constant depredating activity of the helminth. Thus, we must interpret the experiments above as being practically sufficient (in both unsuccessful cases a slight regeneration was still observed), as at the percentage employed the individual ingests an average dose of 0.6 gr. of iron salt.

We wish to emphasize that the regeneration of anaemia may be obtained through iron administration, even with very incomplete diet (Cases 11 and 13), no change towards improvement of the regenerative process being verified as already stated above, when a plentiful and complete diet was given to the patient (Cases 2 and 8). The intercurrence of a severe lobar pneumonia (Case 18), of malaria (Case 18), of pyelitis with large haemorrhages along the urinary tract (Case 26) which diseases were properly medicated, did not contribute to the decrease, either in intensity or speed, of the course of the regenerative haematic process induced by iron administration.

In one case (Case 16) during the 2nd regenerative period we applied a blood transfusion of 90 ccm. The blood chosen was that of another hookworm patient, for we wished to verify the existence of some important hematopoietic factor in diseased blood. Such was our idea owing to the observation that the decrease in intensity of the regenerative phenomena always coincided with the disappearance of degenerated red blood cells. The result of this trial was entirely negative.

In Table 6 are found the data concerning the modifications which took place during the 2nd regeneration period after the administration of vermifuges. The general result fairly shows that this modification essentially consists in a simple number increase of the red blood cells, i. e. as if a mere concentration of blood would take place. Nevertheless, in each

Table 6

Cases	Maximum figures verified with iron treatment alone					Alterations of the preceding figures verified after the administration of vermifuges (without suspension of the martial treatment).					Numeric increase of R. B. C.	Hb. increase o/o	Days of treatment with iron alone	
	R. B. C. cmm	Hb o/o	Volume uc.	Hb. yy.	Satura-tion o/o	R. B. C. cmm	Hb o/o	Volume uc.	Hb. yy.	Satura-tion o/o				
1	4.44	73	77	22.8	30	5.20	86	73	22.9	31	0,76	13	69	
3	5.15	82	74	22	30	5.20	95	77	25.2	33	—	13	47	
4	5.17	86	74	23	31	5.12	80	74	21.5	29	—	— 6	28	
5	4.53	74	74	22.6	30	4.53	76	77	23.2	30	—	2	54	
9	5.81	75	62	17.6	29	5.93	82	68	19.1	26	0.12	7	62	
11	4.82	81	77	23.3	30	4.84	83	72	23.6	30	—	2	35	
12	3.78	68	77	24.8	32	4.70	76	77	22.3	29	0.92	8	23	
13	4.01	76	82	26.2	32	4.93	82	72	23	32	0.92	6	26	
14	4.45	69	74	21.3	29	4.71	81	76	23.8	31	0.26	12	86	
16	4.20	73	76	24	31	5.25	85	76	22.4	29	1.05	12	14	[1]
20	4.73	82	82	24	29	5.35	90	79	23.2	30	0.62	8	31	
22	4.65	81	76	24.1	31	5.03	89	76	24.5	32	0.38	13	17	
23	4.16	67	87	22.3	26	5.50	96	80	24.1	30	1.34	29	42	[2]
24	3.55	62	77	24.4	31	5.02	86	76	23.7	31	1.47	24	36	[3]
25	4.22	77	80	25	31	4.85	83	80	23.6	30	0.63	6	39	
	4.63	76	76	23.1	30	5.00	82	75	22.8	30	0.37	6	43	

[1] — Thymol vermifuge. The same remark as in the note below.

[2] — The administration of vermifuges in this patient was made immediately after the termination of fhe lst. stage of regeneration through iron, hence the large increase of the Hb. rate. Thymol vermifuges.

[3] — The same remark as before. Carbon tetrachloride vermifuge.

case a detailed study is important for the elucidation of the action of vermifuges on the blood aspect. And this is what we pass to show in Table 7.

With the exception of the cases marked by an X, all the others were observed during the very martial treatment in the 2nd regeneration period, i. e. when the blood figures in spite of iron administration went on maintaining the same level or rising very slowly. We may interpret these verifications in the following manner:

1) The action of vermifuges on blood is inconstant, it even may fail entirely, independent of the dose or of the case observed.

2) When this action appears, it depends neither upon the number of the eliminated worms (Cases 20 and 22), nor upon the time of observation, nor the concomitance of iron treatment (Case 16), nor the purges administered along with vermifuges (see Case 22), nor is it specific for a determined vermifuge (we observed a positive action after the administration of carbon tetrachloride and thymol).

Table 7

Cases	VERMIFUGES				Number of days after the administration of vermifuges	Number of worms elim. after administration of vermifuges	Examination of the faeces for detection of ancylostoma eggs, made after admin. of vermi.	Increase of the number of R. B. C. per cmm.	Modifications of the indices of volume and Hb.
	Chenopodium-tetrachloride mixture	Tetrachloride	Chenopodium	Thymol					
1	1				15		Negative	500.000	Decrease
3		1							
5	3						Negative	—	
10 [1]	1				45			2.200.000	— —
10	1				90			600.000	Increase of the Sat. Ind. which attained normal rate
12		1			10			500.000	— —
12		1			5			400.000	Decrease
13	3	1			30		Negative	— —	— —
14	2	3					Negative	— —	Decrease
16				1				— —	
16				1	4			1.000.000	
16				1				— —	
16 [5]			1	3	35			During the fall of R. B. C. a decrease of same was seen	Decrease
20		1			8	727		— —	Decrease
20		1			19	3		500.000	
22		1			10	1.025		600.000	
22		1				3		—	
23				1	13			1.000.000	— —
23				2	25			400.000	— —
24	2	1			30		Negative	1.500.000	— —
25	1	3			45		Negative	600.000	

[1] — Without addition of martial treatment.

3) The blood modifications are not very varied, a decrease of the Hb. and Vol. indices is noticed (always transient) and a number increase of red cells along with a consecutive increase of the Hb. rate in the circulating blood. As shown by the general average result, this number increase of red cells is the most important and the only persistent modification.

4) The absence of any regenerative evidence whatever suggests that the cause of this number increase of red cells consists in a simple blood concentration, or otherwise in a cessation of the phenomena of haematic destruction.

5) Probably, the toxic property common to the vermifuges employed is that which in human organism determines disorders that at last appear in blood in the form of a mere number increase of red cells.

Anaemiant process.

In Table 8 the observations are collected which are intended for the verification of the course of the anaemia. The cases marked by an X were under observation without any therapeutical intervention. In the other cases, iron was administered up to the end of the 1st regenerative period or to the complete normalization of blood (Case 3), after which this medicament was suspended, the patients feeding on diets with different iron contents. When anaemia proceeds without any previous therapeutical intervention, we verified that blood degeneration is constituted by a mere number decrease of cells. The globular indices already strongly altered change no more or very slightly, whilst the red cells grow less in number (Cases 12 and 24). If the number of cells is initially large (3 to 4 millions), a permanent blood aspect is observed or a very small decrease of the number of red cells (Cases 9, 14 and 25), even during a long observation (1 to 3 months). In the cases observed after iron administration up to the 2nd period of the haematic regeneration we are able to verify that applying diets either rich or poor in iron the blood aspect may remain stationary (Cases 1 and 2) for a long time (1 to 2 months), degenerate slowly (Cases 13 and 16), or degenerate quickly (Case 1 second test, 2 second test, 5 and 12). The initial and dominant phenomenon in the mechanism of the anaemia is constituted by the degeneration of the characters concerning the size and colorability of red cells. This degeneration which is observed from the very beginning of the anaemiant process may be accompanied or not by a number decrease of cells. As demonstrated by Plate 8, this degeneration of red cells is responsible for less than the half of the haematic hypofunction; the contrary is verified in the advanced cases of the disease in which the red cells already being strongly degenerated the greater severity of the anaemia is manifested by a mere decrease in number of the cells.

These verifications suggests that various factors act upon the number and the characters of the red cells. One factor seems to act in a constant manner, for in all cases the degeneration of the red cell is to be observed, whilst the other seems to act in an inconstant manner, now together with the former, now after the same. We verified, indeed, a simple degeneration of the cells in Cases 3 and 12, in which this haematic degradation is to be seen step by step (Case 3) which after 7 months reached the minimum boundary we ever verified in this anaemia (Vol. 56 uc., Hb. 13 yy., Sat. 23 %). On the other hand, a degeneration of red cells accompanied at the same time by a decrease in their number was observed many times (Cases 1, 2, 5, 12 second test, and 16); degeneration of red cells and later on a decrease of their number was observed in one case (Case 24).

Table 8

Cases	Diet administered to the patients	R. B. C. cmm	Hb. grs.	INDICES			Period of observation	R. B. C. cmm	Hb. grs.	INDICES			Numeric decrease of R. B. C. per cmm.	Decrease of the Hb. Ind. yy.	Influence of the decrease of the Hb. Ind. upon the fall of Hb. (in o/o)
				Volume uc.	Hb. yy	Saturation o/o				Volume uc.	Hb. yy	Saturation o/o			
1	4	4.54	9.6	—	21.2	—	2m. 10d.	4.10	9.6	—	23.5	—	— —	— —	— —
1	Poor	4.10	9.6	—	23.5	—	1m. 10d.	3.16	6.2	69	19.3	28	—	4.2	} 60 %
1	Rich	3.16	6.2	69	19.3	28	15 d.	3.18	4.7	54	14.7	28	0.94	4.6	
2	Common	3.44	8	—	23.2	—	37 d.	2.88	7.7	—	26.7	—	— —	— —	— —
	Inappetence	2.88	7.7	—	26.7	—	1m. 15d.	2.10	2.6	50	12.4	26	0.78	14.3	60 %
3	Comum	5.10	12.5	71	24.8	34	3 m.	4.30	8.7	65	20.2	31	0.80	4.6	50 %
	Rich (1)	4.30	8.7	65	20.2	31	2 m.	5.30	8.4	59	15.9	27	+ 1.00	4.3	20 %
	Poor	5.30	8.4	59	15.9	27	2m. 15d.	4.58	5.5	55	12	22	0.72	3.9	60 %
	4	5.10	7.2	—	24.8	—	7m. 15d.	4.58	3.3	65	20.2	31	0.52	12.8	80 %
	Poor	3.30	4.7	47	21.8	—	2m. 15d.	2.18	4.4	59	15.9	27	1.12	6.7	40 %
	Poor	4.00	3.3	53	11.7	25	2m. 10d.	3.95	2.5	—	15.1	22	— —	— —	— —
	Common	2.27	7.6	74	14.5	27	7 d.	1.88	3.6	46	11.1	—	0.39	0.8	— —
5	Poor	3.80	5.7	48	20	27	1m. 17d.	2.47	5.3	61	13.3	24	1.33	4.0	— —
9(x)	Common	4.39	9.5	77	13	30	1 m.	4.10	2.2	65	14.6	22	— —	— —	30 %
12(x)	Common	4.15	4.5	60	22.9	28	5 m.	1.73	2.5	56	12.8	23	2.42	7.3	— —
12	Common	2.66	4.5	60	17.1	28	2m. 15d.	1.66	2.5	52	12.7	24	1.00	2.0	25 %
14(x)	Common	3.30	4.7	55	14.2	26	3m. 10d.	2.75	4.4	58	16	27	0.5	— —	15 %
16															— —
24(x)															
25(x)															

and also a simple decrease in the number of cells in another case (Case 25).

It is important to draw attention to the circumstance that the qualitative degradation of red cells may be verified separately or at the same time along with a decrease in number but in no case the contrary is observed, i. e. first a number decrease and later on a qualitative degeneration.

On describing the haematologic aspect of the anchylostomotic anaemia we have shown that the most variable element in the haematologic aspect was the number of red cells per cmm. In our present cases in which we observed the progress of this anaemia we verified that there also existed the inconstancy of this number, for to quote the extreme degrees we observed not only a permanent number of cells (Case 3) but also a very pronounced decrease (Case 16) which even reached 50 % of its initial value. Further on we shall revert to this question concerning the existence of two factors, differing from one another in their mode of action on the genesis of the anchylostomotic anaemia.

The time required for the formation of a severe anaemia seems to be very long, to judge from the results of Case 3. Assuredly, more than 1000 helminthes persisted alive and active (1025 anchylostomas were eliminated at the end of the observation) during a period of 7 months, at the end of which time an anaemia of middle degree (40 % of Hb.) was observed. If we take into account that in some patients, even intensely parasited, a long stationary state of the blood aspect may be observed (Cases 1,2) and if we also consider that Hb. readings below 10 % or a number of red cells slightly lower than 1 mill. are still compatible with life (Cases 12, 16), we may state approximately that an anaemia of extreme severity takes place in ill-nourished individuals between 1 year and 1 year and a half, after the helminthic infestation. In the cases observed after a previous iron administration the anaemia process acquires a severity which is the more rapid the lower the Hb. rate is. Thus, in Cases 2,5 and 12 a severe anaemia was verified between 1 month and 2 months and a half, whilst in Cases 1 and 16 four to five months were necessary in order to verify an anaemia of the same severity. In Case 17, as the patient applied for discharge, he was not medicated with vermifuges but was treated outside the hospital with iron during some 3 months. A year afterwards this patient reappeared in the hospital with a fairly strong anaemia (30 % of Hb.), a fact which comes to confirm what we have just now stated.

A diet rich in iron seems to exert no paralysing influence on the progress of the anaemia in severe cases and in those not sufficiently treated, whereas in the cases in which blood appears to approach the normal state

(2nd period of Case 3) a beneficial effect was verified in the number of red cells.

In some cases we investigated the action of haemorrhages practised in the course of the anaemiant process. In Case 6, daily bleedings of 20 ccm. during 7 consecutive days did not change the haematic readings, and in Case 12 a daily bleeding of 50 ccm. during 3 consecutive days (the patient continuing his iron treatment and the bleeding test being practised after the administration of a vermifuge) lowered the Hb. rate from 76 % to 67 %, and 18 days later on a regeneration was observed with an increase of this rate up to 82 %. Consequently, in these 2 single tests no depressive action of the haemorrhages was noted, even the contrary having been observed in Case 16, for this induced spoliation constituted a stimulus to the blood forming organs.

From the results hitherto analysed we have seen that the essential haematic modification through iron treatment consists in the rapid normalization of the degenerated red cells, i. e. of the indices that point out such degeneration. With regard to the action of vermifuges on blood, the main fact consists in an increased number of the existing red cells. In Case 19, we verified the concomittant action of these both factors, when we applied the vermicidal medication at the very beginning of the martial treatment. In this case, we remarked a quick and complete normalization of the haematic indices and of the number of red cells. Thus, the association of both factors seems to become imperative on account of the rapidity of the cure observed; nevertheless, in this question we must put forward some important considerations. The application of vermifuges in anaemized organisms, as already emphasized in previous papers, apart from being dangerous is in the majority of cases inefficient, as a prompt haematic regeneration is urgently required. On the other hand, we verified that when the number of red cells is very high the normalization of the haematic indices is very slow which contraindicates an initial increase of the cells by application of tetrachloride and affinive medicaments. We also know that in the 1st regenerative period separate application of iron not only normalizes the haematic indices but also induces a considerable increase of the number of red cells. Therefore, at first this medication must be applied separately up to the end of the first stage of the treatment (haematic indices normal or approaching normal), after which the administration of tetrachloride, thymol, etc. shall be applied in order to induce a rapid increase of the haematic figures (now of normal red cells), apart from the disinfestation of the organism from the helminthic parasites. That is what we did with good results in Cases 24 and 25. However, we wish to emphasize that the sum of the effects verified in these patients is not a conclusive fact but merely a

probable one, for we have already observed (Case 3) a regeneration of equal rapidity and intensity in case of separate martial treatment.

With regard to Weber's blood test in the faeces, we verified that in Cases 1, 11, 15, 17 and 21 it was positive, a result which was in accordance with the presence of numerous anchylostoma eggs in these cases. In Case 4 and chiefly in Case 5 in which we performed the blood test in the faeces on consecutive days, we verified that its presence is rather inconstant in spite of the existence of numerous helminthic parasites.

The test of the elimination of uric acid through urine during the regenerative period of blood afforded no conclusive results owing to the lack of numerous determinations prior to the beginning of the treatment. A larger elimination seemed to take place in Case 2, for during the increase of the Hb. rate from 19 to 67 % the daily average result during 18 days was 0.85 gr., whilst at a later period the daily average result was 0.26 gr. In Case 8 during 20 days of blood regeneration (Hb. from 10 % to 53 %) the daily average elimination was 0.25 gr. In Case 11 during 11 days of regeneration (Hb. from 13 to 55 %) the average result was 0.26 gr., whilst during the ensuing 20 days it was 0.21 gr. In Case 13 during 22 days of haematic regeneration (Hb. from 10 % to 57 %) the daily average was 0.21.

In Case 5 we endeavoured to elucidate certain facts concerning alimentary perversion. We placed near the bedside of a patient Petri's dishes containing various substances (earth, clay, reduced iron, coffee and flour). Patient was allowed to eat what she would like best, and at the end of 5 days we noted in her a marked preference for the dish containing earth. This specific character of alimentary perversion we noted in several other cases with regard to lime, flour or small pieces of wood. This patient after iron treatment, just as also occurred in other cases, completely lost her pressing want for feeding in such an abnormal way.

The present paper, essentially concerning haematology, led us to a rapid perusal of the clinical part of the disease. We however wish here to focalize oedema because in the present work we meet with some data which may possibly contribute to the elucidation of its appearance in the anchylostomotic anaemia.

The pronounced oedema appears in a very inconstant mode, there being cases in which this symptom is quite absent. In the anamnesis of Case 19 the patient informs that oedema appeared unawares, 15 days before his going to the hospital. In the cases of experimental anaemia, induced in the hospital by the administration of an incomplete diet to individuals carriers of anchylostoma, we never verified a plain appearance of this symptom. In the anamnesis of Cases 3 and 11, we also find informations about a rapid appearance of oedema, so that it seems an occasional

disturbance is dealth with, depending upon factors which may or may not appear during the course of the anaemiant process. The oedema always disappears during the first days of treatment, even the large ones.

DISCUSSION

Hematologic features of severe anchylostomotic anemia

In spite of the importance of the subject and of its relatively easy elucidation, in the literature concerning hookworm anemia the most divergent and extreme opinions are found as to the blood aspect. Both with regard to the morphological aspect of the cellular elements and the hematological readings, in the observations published a variety of descriptions is verified comprise almost all pathological aspects of blood.

The values usually met with will be described further on; here we begin merely collecting and analysing the anomalous cases. First, we shall deal with blood aspects which are the absolute inverse of those habitually described. We mean to refer to those cases of pernicious anemia or to those quoted as macrocytic anemiae in which the Hb. and Vol. Ind. are verified to be above normal. In certain papers published at the beginning of the studies on anchylostomotic anemia, pernicious anemiae are faced from a particular viewpoint (all intense malign anemiae called so). This may be seen from Austregesilo and Machado's paper (18) in which the anemiae observed were obviously hypochromic. Many other pernicious anemiae described in anchylostomiasis have doubtless the same significace. Recent verifications, described by some authors, of pernicious anemia in the sense of a well determined disease are important. Cotti (19) describes a case resisting liver treatment. The differential diagnosis was not discussed, only because the examination of the faeces demonstrated the presence of hookworms eggs. The perusal of this case is not convincing, chiefly if we consider that in the infested region, from which the patient had come the presence of infestations without any morbid consequence is rather common, a fact which was verified even in individuals of the patient's family. This shows the great probability of a superposition, in verminosis, of a typical pernicious anemia. And like this are all other cases known: rare cases which affect individuals in regions where infestation by anchylostoma is a general rule.

The description of such cases of pernicious anemia in patients infested by anchylostoma always present a deficient documentation which does not permit to assert a relationship of cause and effect between this infestation and the blood disease. It will not be too much, when we insist upon the fact that the presence of hookworm eggs in the faeces of these

patients is no definite proof, not only because the presence of numerous helminthes in the intestine is compatible with a healthy state but also the possible intercurrence of a typical pernicious anemia may have its own etiologic cause. In this way Suarez (20) interpreted 3 cases of macrocytic anemia met with in individuals infested by anchylostoma. Fieschi (21) also refers to a «morbid superposition», when he observes in anchylostomiasis the existence of macrocytic anemiae.

Some authors, merely point out a hyperchromic anemia. Thus, Gabaldon (22), amongst 15 cases observed, verified in 3 of them a frank hyperchromia (Glob. val. from 1.25 to 1.5), hypochromia being the rule in the other cases. In these 3 cases a detailed hematologic examination, as it seems, has not been performed in order to confirm the result, and if we take into account that the anemia was improved by iron administration we then see that the hyperchromia observed becomes still less probable.

Rosenblum and Malkowa (103) inform that the anchylostomotic anemia may appear with features of a hemolytic anemia with a globular value approaching 1. These authors are based upon a case of anemia in a patient who died without any previous vermifigal medication. The diagnosis of anchylostomiasis was made by virtue of having been found only two specimens of anchylostoma attached to the duodenal mucosa.

However, some authors, who report hematic figures which we consider to be habitual in hookworm anemia, describe a regenerative morphological aspect. We will pass on to analyse these observations and their interpretations.

The majority of the authors state to have seen in this anemia: abundance of normoblasts, red cells with nuclear remainders, and intense polychromatophilia. Already in 1911, Boycott (23) contested this assertion, showing that such regenerative aspects were inexistent. As stated on one of the preceding pages, we never met with regenerative aspects, and even in some cases in which we verified such aspects in blood slides, a diagnosis of suspected malaria was immediately formulated and, afterwards, always confirmed by the anamnesis, clinical examination of the patient and verification of the hemoparasite.

Such great hematic variations, interpreted as hematological aspects belonging to a disease which is characterized by a more or less constant clinical aspect, may be accounted for by several causes which certainly

must have interfered with these observations, in which such results were verified that are distantly related to the hematic aspect commonly encountered in the disease. According to our experience, the intercurrency of other diseases, mainly malaria, is generally responsible for the description of the morphological aspect giving informations about the presence of numerous normoblasts, red cells with nuclear remainders, intense polychromatophilia, etc.

Another important factor, not sufficiently taken into consideration by some investigators, is the stage of the anemiant process during which the patient is observed. Evidently, while the anemia is being produced, the hematic figures may present the whole scale of degradation, from those approaching normal down to those met with in advanced cases. From the theoretical viewpoint, what is of a larger interest, is undoubtedly the investigation of the hematological aspect to which the anemiant process tends, i. e. the blood aspect present in severe cases of the disease. Another factor more, and this one of a presumably greater importance, is the want of apparatus, quite comparable, for Hb. dosage. To this difficulty of comparing the results with one another, the difficulty of Hb. dosage is to be added in some apparatus of current use, when the rate of this pigment is very slight. In these cases of extremely advanced anemia, a slight error in the determinations of the number of red cells and of Hb. rate, if they, per adventure, are made in the contrary sense, enormously interfere with the exact determination of the Hb. Ind. (Globular value) and may, thus, conduce to the diagnosis of a anemical type which in reality does not exist.

However, despite the discordance of the autors, since the observations of old, mainly those which present average figures drawn from numerous cases, we find values similar to those published in the present paper. Ashford (24) in 19 cases found an average of: Red cells — 1.778; Hb. —21 %; Glob. val.—0.6. Boycott and Haldane (25) in 33 cases found: Red cells—3.188; Hb.—43 %; Glob. val.—0.67. Whilst the former author finds megaloblasts and megalocytes, the latter merely inform about the presence of megalocytes. Recently, Barbaro-Forleo (26) in 12 cases found: R. cells—2.88; Hb.—40.5 %; Glob. val.—0.70, and Biggam and Ghaliougui in numerous severe cases found the following figures: R. cells—2.90; Hb.—27.8 %; Glob. val.—0.47. These last authors inform about a slight reticulosis in their cases. Kobayashi (27) found 1.2 to 2.9 % of reticulocytes in peripheral blood of severe cases. Brazilian authors engaged in the determination of the blood aspect in this anemia, give the following values:

	Red cells	Hb. %
E. Rabello	2.71	48
M. Pereira	1.43	30
P. da Cunha	2.60	20
Pentagna	2.00	20
V. Machado	1.30	
G. Cruls	2.32	25
Mac-Dowell	2.80	
S. Navarro	2.76	
S. Pinto	2.17	27
R. Meira and U. Paranhos	3.00	
J. M. Fonseca	2.75	
P. Minervino		21
General average Glob. val. 0.57	2.35	27

The verification of hematic indices in anchylostomiasis was made, as far as we know, by Suarez (20) alone. This author gives the average of 2 indices: Hb. Ind. 16.5 yy and Sat. Ind. 23 % (approxim.), observed in anemiae during different evolutional periods.

By collecting these different data and investigating the blood aspect of hookworm anemia we did not aim to prove any fixed feature and peculiar to this disease. In reality, we believe that anchylostomotic anemia is an anemia of a hypochromic microcytic type, of an hematological aspect quite similar to some other anemiae of the same type. What we sought for to verify in the literature of the subject was to find facts sufficiently documented with regard to the existence of blood aspects differing from those met with by the bulk and also the only aspects verified by us.

Owing to the analysis we achieved, we made free of inferring the inexistence of such abnormal aspects which might have been induced by the etio-pathogenic factors of anchylostomotic anemia. Most of such observations are documented improperly, and in others no investigations were made which may prove a presumable superposition of another disease in the individual infested by anchylostoma. Thus, we are able to assert that the factors which determine anchylostomiasis always determine an anemia of a fixed and constant aspect.

The general average result of the authors was drawn from hundreds of cases during various evolutional stages of the anemia; therefore, we do not include amongst such data our own observations always drawn from cases of extreme anemia, without any efficient therapeutical inter-

vention. In so proceding we avoided the cases identical with those of Numb. 1, 2, 3, 5, 12, 16 and 24 during their hematic regressive stages, in which a much higher globular value is observed than that met with in extreme cases. So it is that the average of all our cases (Red cells — 2.50; Hb. — 23 %; Hemat. — 14 %; Vol. Ind. — 56; Hb. Ind. — 13; Sat. — 23) is, with regard to the globular value, evidently lower than that reported by other authors. Consequently, our result must be considered as the minimum limit to which the regression of anchylostomotic anemia tends, and not as a general average, for it does not comprise cases with already apparent symptoms of the disease, and with a blood aspect still presenting incomplete degeneration.

Summarizing, we may describe the aspect of anchylostomotic anemia as follows: Presence of anisocytosis with prevalence of microcytes, poikilocytosis, intense oligochromemia, very rare polychromatophilia, slight reticulosis (3 %). Detection of normoblasts, red cells with nuclear remainders, Cabot's ring bodies or basophilous granulations is exceptional or inexistent. The average of the blood figures shows a numeric decrease of red cells and even a greater decrease of Hb. rate. The average size of the red cell is reduced by one third of its normal value, whilst its Hb. contents is reduced by one half, therefore, also a reduced Sat. Ind. being observed.

The interpretation of the morphological aspect is rather simple. A blood aspect is dealt with which presents scanty regenerative phenomena, i. e. a slight neo-production of red cells on the part of bone marrow which thus shows a hypofunction with regard to the intensity of the hematic degeneration.

The factor determining the numeric decrease of red cells and the mechanism of this decrease fly to us from any interpretation provable by documents. With regard to the hematic indices in the present study, we think that we verified a notion of real importance for the elucidation of the mechanism of the anemia. One may think «a priori» that the degradation of these indices is a variable fact or proportional to the duration of the disease and may thus present figures at all possible levels. Yet, on observing the anemiant process in hospitalized patients, we verified that these indices degenerate progressively from the beginning of the process and attain a determined level beyond which they undergo no further alteration. At this lower level the hematic indices remain stationary, presenting no further degradation even during a long observation period (8 months). In some cases this level is attained when the number of red cells is still normal, and thenceforth the severity of the anemia will become a function of a mere numeric decrease of red cells. Apart from this experimental observation, the average drawn from other cases in advanced stage of anemia

perfectly agrees with those in which the anemia proceeded under our control. As we verified in the literature concerning the question, this steadiness of the hematic degeneration is not a particular feature of the anchylostomotic anemia, but of all anemiae of the same common type (hypochromic, microcytic).

That is what we pass on to demonstrate in the Table in which we collected data concerning hypochromic and microcytic anemiae, published by several authors. From those papers which deal with numerous severe cases we drew the average result, whilst among those which deal with a small number of cases we selected those presenting a more intense degeneration of the indices. We proceeded in such way, because our intention is to verify what are the indices of severe hypochromic anemiae, but not of moderate anemiae prior to their final stage.

	Vol. Ind.	Hb. Ind.	Sat. Ind.
Osgood (4)	53	13.5	23
Wintrobe (3)	50	14	21
Vaughan & Goddard (28)	60	13.5	22
Bethel and collab. (29)	—	14.5	—
Haden (5)	58	13	25
Average	55.2	13.7	22.8

In experimental anemiae, induced in rats by dietary deficiency of iron and copper, Fog. (30) found the following figures in the most severe cases: Vol. Ind. 50 uc., Hb. Ind. 11. 9 yy. Sat. Ind. 24 %. These verifications seem to show that the maximum degeneration of the hematic indices in hypochromic anemiae is always identical, not merely in the disturbances of iron metabolism in man but also in the disturbances observed in other mammals.

Our results (56-13-23) have been drawn from 35 cases which we accompaanied during a long period. In these cases variable minimum figures were observed, for in some of them we verified 45 uc for the Vol. Ind., 10 yy for the Hb. Ind. and 21 % for the Sat. Ind.; in others we verified that even during a long observation period their respective indices—60 uc, 15 yy and 25 %—did not decrease. Consequently, when we assert that in anchylostomotic anemia the degeneration of the hematic indices tends to a determined level (56-13-23), we do not exclude slight variations approaching the figures which characterize this minimum level.

We thus succeeded in verifying that the minimum figures observed in hookworm anemia noticeably agree with the minimum figures found by several authors in other hypochromic and microcytic anemiae. Conse-

quently, amongst these anemiae there is a superficial kinship of hypochromia and microcytosis associated with an intimate kinship of numeric concordance of the hematic indices verified in severe cases of anemia. This fact enhances the idea of ranging these anemiae in one group, an idea which is being advocated by several investigators and practitioners who go as far as to consider same to be a single syndrome and not different diseases. In our opinion, they all have in common the same essential cause of a disorder of iron metabolism. The factors which determine disturbances in this metabolism may be manifold or act in different ways, yet, since such disturbance arises, it always becomes evident in only one manner. As will be seen from our further discussion, the primary pathological phenomenon of all hypochromic anemiae seems to consist in a decrease of normal erythrophagocytosis. From thence a corresponding retardation would supervene in the formation of red cells and their long life in the circulation, which would become morphologically evident through hypochromia and microcytosis, always observed in such anemia. What we verified in the present work is the existence of a boundary in hematic degeneration towards which these old red cells tend, and we also showed the common character of this fact in some other anemiae of the same hematologic type.

Mechanism of regeneration in anchylostomotic anemia.

As already stated in the introduction of our paper, the regeneration of anemia in anchylostomiasis is one of the questions the last studied of the disease. After establishing the etiologic interrelationship between helminth and disease, the investigators endeavoured to verify what are the blood modifications which occur after vermifugal treatment. Yet, a careful examinations was never carried out, because administration of other medicines always accompanied that of vermicides.

An obvious instance of the aforesaid is Baermann's paper (31), published in 1912. This author was engaged in his work in a certain region during 4 years. Every year he investigated the Hb. average in a group of individuals, and afterwards administered vermifuges (thymol) to numerous workmen of the region. He observed that from 70 %, the average rose to 89 %, after 4 years. Nonetheless, one verifies that the author along with vermifuges also employed iron and arsenic salts:

« . . .durch eine sorgfaeltige Ernaehrung, durch die medikamentoese Unterstuetzung der blutbidenden Organe durch Eisen, Arsen usw. kann nach monatelanger, oft jahrelanger Behandlung eine scheinbare Heilung erzielt werden» (. . .through a careful nourishment, through medical support of the blood forming organs by iron, arsenic, etc., after a treatment

of many months, often of several years, an apparent cure can be obtained). And in a like manner all hematologic observations were carried out so that it is impossible to make sure which of the medicines employed had acted on the blood. However, the notion of the fact that the helminthes expelled were the direct and exclusive responsible agents of the hematic alterations, always led the investigators to the conclusion that vermifuges were the only efficient medical substances for regeneration of the blood.

Contrary to this interpretation is an observation by Dock and Bass (32), dating from 1910, in which these authors inform that the sole elimimination of worms is followed by an extremely slow blood restoration. As this verification did not harminize with the knowledge of that epoch, it was not divulged widely. In 1920, Darling, Barber and Hacker (33) confirmed this statement by their studies carried out in Malaya and Fidji Islands. As owing to mixed treatments, by vermifuges and other mediçaments, the regeneration was sometimes very rapid, these results rendered presumable the existence of another healing factor, much more important than the simple expulsion of the helminthes. That is what Keefer and Yang (34) verified in China, in 1929. Based upon the conclusions of Whipple and Robbins'fundamental works, they tried to cure anchylostomotic anemia without expulsion of helminthes, and succeeded in it by the administration of liver and iron. In the same year, Kobayashi (27), in Japan, verified that the sole administration of reduced iron cured this anemia, and that the expulsion of the worms was not followed, during the ensuing weeks, by any apreciable improvement in the blood. After Naegeli's works (35) who in 1930 successfully employed large doses of reduced iron in hypochromic anemiae, several Brazilian authors obtained good results in anchylostomotic anemia by this method. Thus, B. Correa and collaborators (36) verified rapid hematic regenerations; the same thing was verified by Cruz Lima and L. Couto (37). At the same time when we confirmed and interpreted these facts conveniently, Rhoads and Castle (38) in Porto Rico reached identical results by examining 150 cases. Suarez (20) also in Porto Rico, and Gabaldon (22) in Venezuela, in 1933 obtained the cure of the anemia without expulsion of worms, the same being obtained in 1934 by Barbaro-Forleo (26) in Italy, H. Povoa in Brazil (39), Biggam and Ghalioungui (40) in Egypt.

With the exception of Kobayashi who informs about an increase in the absorption of oxygen, normalization of globular resistance and of the rate of proteins in serum, no other author paid special attention to the course and details of the blood regeneration. By the way, the mechanism of regeneration in various anemiae is a study which is still at its beginning, for in literature there are no detailed publications. The investigations on

newly formed elements (reticulocytes) and on the general curve of the regeneration were the subject of some works concerning pernicious anemia or hypochromic anemiae other than the anchylostomotic anemia. Reference to these investigations will be given, whenever they interfere, anyhow, with our results.

Just as was observed by Josephs (41) in anemiae of adults, by Minot and Heath (42) in hypochromic anemiae, we verified that only 2 or 3 days after iron administration there is an increase of the rate of reticulocytes in the peripheral blood. This fact, already verified by other authors, too, had been interpreted as the space of time required for the evolution in bone marrow of the normoblasts existing in it towards the following stage of reticulocytes. Yet, as may be seen from the general interpretations of the results, we showed that during this period an intense destruction of red cells takes place, mainly verified in those cases in which complete hematological examinations were practised every day. In collaboration with P. Azevedo (43), in a patient of hypochromic anemia died from an intercurrent cause in the midst of hematic regeneration, we were able to verify intense erythrophagocytosis in the organs rich in elements of the reticulo-endothelial system (spleen, liver, ganglia, and bone marrow). Another consideration must be made which shows the existence of a blood destruction during iron administration: the inconsistent results verified in calculating the hematic indices of the newly formed red cells, if we take into no account this destruction. These results, obtained by us, perfectly agree with Pozzan's investigations (44). Apart from his studies on various human anemiae, this author in experiments on guinea-pigs verified that the first regenerative phenomenon of an acute hemorrhage consists in an intense destruction of red cells on the part of the cells of the reticulo-endothelial system. Blood destruction, as a necessary phenomenon for a neo-production, is a fact which is not new to Migayawa's doctrine concerning auto-control of blood. Langen (45), in his pathogenic interpretation of anchylostomotic anemia, imputes the rôle of the chief etio-pathogenic factor in this anemia to a dietary deficit. This author believes that a deficient ingestion of lipoids conveys, as a consequence, a decrease of the blood destruction, and hence a decrease in the formation of new red cells, according to the quoted conception of Migayawa. Such seems to be the true mechanism in the genesis of anchylostomotic anemia, with the exception as to the deficient substance which we believe to be iron and not lecithin, as the Dutch author does. Thus, a deficit of iron in the organism would convey, as an immediate primary consequence, a stationing in the destruction of red cells and, thereby, a great survival of red cells, just as Langen has verified. Therefore, one understands that the first phenomenon induced by iron administration in

an organism wanting this metal is an intense hematic destruction. The result of this destruction will act upon the numerous normoblasts existing in bone marrow (46) and, during the following days, induce their developing towards the stage of reticulocytes.

These cells are growing in number until they attain a maximum which in the majority of cases occurs on the 6th or 7th day of the treatment. The maximum of reticulosis is in proportion to the number of red cells prior to treatment. Just as was already verified by Minot, Murphy and Stetson (47) in pernicious anemia, and by Minot and Heath (42) in iron-sensitive anemiae, we observed in hookworm anemia that the smaller the number of red cells is prior to treatment, the higher the maximum of reticulosis. This fact may be possibly interpreted as a more intense marrow regeneration in the most severe cases of the disease. It is fairly presumable that there exists a relationship between the severity of the anemia and the storing of cells or substances able to regenerate the blood when they are conveniently stimulated. It is well known that the transformation of fatty marrow into active erythropoietic marrow is very rapid, whilst the contrary, i. e. the transformation of red marrow into fatty may also occur rapidly through iron administration, as we verified in an earlier work (43). Oehlbeck, Robbins and Whipple (48) showed that the storing of cells may be accompanied by a storing of a substance approaching hemoglobin, for these authors verified in dogs that blood regeneration in some cases is not proportional to medullary regeneration. A store of cells containing hemoglobin or of hepatic substances forming hemoglobin will determine the intensity and rapidly of the regeneration, and presumably with these factors, mainly with the reserve of cells, we should connect the phenomena verified during the first regeneration period. It is suitable to emphasize that we gave this denomination to the period when the curves of red cells and hemoglobin are abrupt (approx. inclination of 45°), i. e. the period when the most intense regenerative phenomena are verified. In the majority of cases, at the end of this period, normal hematic indices are observed, although the figures of red cells and Hb. are still low. This fact seems to prove that the reticulocytes, after their evolution in blood, acquire during this space of time the features of normal red cells. In fact, the examination of the slides reveals no more the presence of numerous microcytes, and the regenerative phenomena decrease progressively until they reach normal aspects. At the end of the first period or at the start of the second, i. e. after the treatment of 1 month or so, in the majority of cases a normal morphologic aspect of the blood is verified.

Reference was made above to the evolution of reticulocytes in the blood because we verified—and documentary evidence will be given in a

paper to be published—that these cells present a larger volume than normal adult red cells. Fog (30) also verified in the regeneration determined by iron and copper administration, in mice anemized by food deficiency, a macrocytic aspect of the blood during the first weeks of the treatment. Even in our present work we verified in some cases, at the beginning of the regeneration, a Vol. Ind. far above normal, which phenomenon disappears after some days more of treatment. In opposition to Cruz Lima's (49-a) observations, we never verified a Hb. Ind. above normal, which leads us to believe that the reticulocytes carry the same amount of Hb. as adult red cells. Consequently, the evolution of reticulocytes towards adult red cells essentially consists in simple volume contraction and disappearance of the reticulo-filamentous substance. The restrictions made by Cruz Lima with regard to the use of iron in the treatment of the anchylostomotic anemia seem not to hold good, as the verification of a persistent hyperchromia became imperative. Indeed, if we should examine a patient exactly on the day when a Vol. Ind. above normal is verified, we might take this transient phenomenon for a pathologic megalocytosis.

There seems to exist an interrelationship between the normalization of the Hb. Ind. and the number of red cells prior to treatment. We verified that the average number of red cells per cm/m., which are present when the Hb. Ind. is normalized, is double the number verified prior to iron administration. Owing to this ratio which was observed in severe cases, we thought that the degenerated red cells might play an important rôle in the regenerative process. Yet, by practising a transfusion of degenerated blood we obtained no result which would demonstrate this hypothesis.

After the termination of the first regenerative period, not every patient behaves in the same manner. The different blood aspects presented by the patients are always connected with the amount of red cells prior to the treatment. As stated above, at the beginning of the second regenerative period, the quality of the blood is already normal or approaching normal, and in every case only the amount of cells is variable with regard to the unit of volume. Thus, in some cases a gradual increase of red cells up to normal is verified, in others a very slow increase, whilst in some others the number of red cells remains stationary. Another, and even more irregular aspect is verified in those cases in which the count of red cells prior to treatment reveals a normal figure and the hematic indices appear intensely degenerated. In such cases a slow rise of the indices is verified along with a complete restoration of the blood, also slow enough; moreover, a number of red cells above normal may be verified at the end of the treatment, just as was observed by Boycott (23).

In some patients, we tried to cure the anemia admixing ammoniacal ferrous sulphate with common salt. Our results were mediocre; still, in some cases a rather strong regeneration was observed. Having already verified that in accordance with the course of blood normalization the efficient iron dose required decreases little by little, the method tried by us appears to be more than sufficient to maintain a cure obtained by an intense martial treatment. This is the process we recommend for prophylaxis, on the strength of the fact that the mere elimination of worms does not cure the anemia, and that the prophylactic measures tending to avoid contagion afford doubtful results, in practice. Therefore, the transformation—(by means of a diet mixed with an exact proportion of iron salt)—of a determined region where severe anemiae exist into one where, in spite of intense infestations, there would be no cases of the disease, is a programme which can be accomplished in practice quite well, for it tends to an end (regions of parasite carriers) which has already been observed under natural conditions. Thus, as already insisted upon, if we should administer large doses of iron to the inhabitants of a determined region during a certain period (2 to 3 months), the compulsory use of common salt admixed with iron would suffice to maintain the cure obtained in these individuals.

During the blood regeneration, we practised the dosage of uric acid eliminated through urine but, for want of data, we did not arrive at acceptable conclusions. Yet, in one case we observed a frank increase of its excretion, just as was verified by Krafka (49) in dogs, during the post-hemorrhagic period. The concordance between the maximum reticulosis and the increased excretion of uric acid is another additional fact which indicates that the excess in the elimination of this acid arises from the final transformation of the nuclei of the normoblasts.

During the whole regeneration period the activity of helminthic parasites was controlled by investigations of eggs and by blood tests, in the faeces of the patients. By Weber's blood test we verified that this organic fluid is not met with every day in the faeces of individuals intensely infested. This inconstancy of blood in the faeces was also verified by Langen (45), and this fact renders valueless the diagnostic method proposed by Duncan White (50), based on the constant presence of blood in the faeces of hookworm patients. By the investigation of eggs we verified a persistence almost of the same number of worms, and we also observed in a sure manner that natural elimination of numerous worms does not occur, even after a martial treatment of some months.

As will be seen from our further analysis, separate administration of iron, even though numerous active helminthes remain in the intestine,

in some cases normalizes the blood figures in a complete manner, and it others in almost complete manner, iron never remaining inactive. Along with the normalization of the blood figures and of its morphologic aspect we also observed normalization of the globular resistance and of the rate of proteins in serum. With regard to other organic apparatus we verified normalization of the heart brought into evidence by the electrocardiogram (51), normalization of the kidneys brought into evidence by uranalyses and concentration tests, normalization of alimentation by the appearance of appetite, absence of alimentary perversions and disappearance of epigastric pain, of the central nervous system by inclination to work and disappearance of larval idiocy so common in severe cases of the disease. The metabolism of water and fats also seems to become normal, for oedema disappears during the first days of treatment (51) and the pathologic adiposity, which simulates a good assimilation of food, is no longer present when the blood aspect approaches normal.

All our observations did not enable us to arrive at more detailed conclusions, owing to the difficulty in obtaining the necessary materials, we made no determination of the total volume of blood. Indeed, as the greatest blood variation occurs in the quantity of red cells per cmm., the determination of the total volume of blood is an investigation which becomes imperative in order to distinguish between a mere blood concentration and a true regeneration. Moreover, Boycott and Haldane's (25) verifications of the fact that anchylostomotic anemia is always accompanied by a considerable increase of the total volume is an imperative motive for the study of this phenomenon.

Nevertheless, the normalization of the hematic indices and of other blood elements as well as of other tissues and apparatus is more than sufficient to afford documentary evidence that iron administration induces a true hematic regeneration. The same thing, however, does not occur after the administration of some vermifuges. We verified that carbon tetrachloride and thymol exert a simple action on the number of red cells. This subject, owing to its importance, will be dealt with in a special paper. Here, however, we will inform by anticipation that the numeric increase observed in red cells has nothing to do with helminthic parasites. That is so, because we verified this increase not only without a concomitant elimination of worms but also in patients who had no more helminthes in their intestine. On the other hand, we verified that the elimination of numerous helminthes may have no repercussion at all on blood.

Specific nature of iron in the hematic regeneration of anchylostomotic anemia.

The preceding description of the regenerative phenomena is a description of the effect induced by separate iron administration to an organism infested by anchylostoma. In reality, several other medicines have been experimented in most of our patients, but we verified that they are all inactive in hematic regeneration.

Exactly as stated in Starkenstein's papers (52, 53), we verified that the efficient iron dose varies in conformity with the salt employed. Reduced iron must be used in large doses, whereas ferric and chiefly ferrous salts may be used in far smaller doses. We observed no inactivity of the salts used, when they are administered orally in efficient doses, iron glycerophosphate alone being inactive when employed in intramuscular injection. In Biggam and Ghalioungui's (40) experiments, intramuscular injections afforded inconstant results and ferrous chloride in the dose of 0.3 gr. per diem did not prove to be efficient. This last result is entirely at variance with our own observation, because the administration of 0.4 gr. of this salt per diem induced in a child an intense hematic regeneration; by the way, this salt was one of those employed in smaller doses; it appeared to be of a rather easy absorption, which is comprehensible as we know that all alimentary iron is absorbed in the form of ferrous chloride. The inefficacy observed by the above quoted authors may, perhaps, be accounted for by the instability of this salt, for its transformation into ferric chloride is always very easy, and in this latter form a much larger dose should be administered.

Another verification which indicates the possibility of the use of any iron salt in the treatment of anchylostomotic anemia is that which shows, apart from the efficiency of the salts employed in our experiments, also the efficiency of other salts, such as iron and ammonium citrate and iron carbonate (salts which are widely used in Porto Rico). The salt we prefer is ammoniacal ferrous sulphate, for it is tolerated quite well, very stable even in the worst conditions, cheap and administrable in small doses (0.6 gr. per diem in adults).

From the pathogenic viewpoint, there is a primordial interest to know the blood-forming factors which exert an efficient action on the regeneration of this anemia and the mechanism of which the investigators endeavour to elucidate. Therefore, in our hookworm patients we made use of several substances, successfully employed in other human anemiae or in such induced in laboratory animals, either using these substances separately or associating them with iron. We endeavoured to verify in anchy-

lostomiasis, whether these substances exert a separate action or enhance the regenerative effects induced by iron administration. We also experimented some substances which, according to the pathogenic interpretations stated by some authors, should improve or cure the anemia in question.

Organic hematopoietic factors: —

Liver.—After Whipple and Robbins' classical experiments and their application in practice by Minot and Murphy (54 and 55), this substance was employed almost in all anemiae. As well known, its efficiency is restricted to pernicious anemia or to anemiae of the same type; yet, lately, an active fraction was also separated in hypochromic anemiae. Ottenberg (56) remarks that this fraction may be useful when administered together with iron.

Our own verifications were restricted to one patient, to whom raw liver was administered along with iron during the second regenerative period, after a long stationing of the hematic figures. In this case the result was entirely negative. Raw liver was also used in 9 cases by Biggam and Ghalioungui who administered 250 grs. per day for 6 weeks, after a preliminary vermifugal medication. Now, the results verified by these authors and ascribed by them to the action of the administered liver are the same as those we verified after the administration of tetrachloride, thymol, etc. Indeed, these authors observed only 3 months their group of patients submitted to an exclusively vermifugal medication, arriving at the conclusion that this therapeutic process induced no change in blood. In our next paper with particular regard to these studies we shall show that after a long period of vermifugal treatment, the number of red cells per cmm. increases considerably, whilst Hb. increases very slightly as compared with the great increase verified in martial treatment; therefore, the result ascribed by these authors to an action of the ingested liver is nothing else but the late result of the earlier administration of vermifuges. Keefer and Yang (34) assert that simultaneous administration of liver and iron induces more intense regenerations than the separate administration of each. These authors did not observe the blood regeneration which is induced by separate administration of iron; still, in reality, their results obtained by means of liver treatment associated with iron are quite comparable to those obtained by us through the administration of iron alone. Gabaldon (22) treated 15 cases of anchylostomiasis by a mixed therapeutic procedure, in which 100 grs. per diem of raw liver were also administered, obtaining results which are also analogous to ours due to the administration of iron alone. Rhoads and Castle inform that the administration of the hepatic fraction, which is efficient in anemiae induced in dogs by hemorrhages, exerts a moderate action on anchylostomotic anemia, yet never comparable

to the separate action of iron. We believe that this moderate action may be rather ascribed to the iron contained in these liver extracts than to the direct action of the latter.

Thus, we are enabled to conclude that anchylostomotic anemia does not react, in an appreciable manner, upon liver treatment, both with regard to the fraction effective in pernicious anemia and to the fraction successfully employed in experimental anemiae induced in dogs through hemorrhages.

Vitamin B:—Concomitancy of pellagra and anchylostomiasis is described by numerous authors—Bass (57), Binetti (58), Pisenti & Mandolesi (59), Santini (60), Woodcock (61), Biggam and Ghalioungui (40).

In this avitaminosis an anemia was observed, the blood aspect of which is similar to that verified by us in some cases of anchylostomiasis when, in spite of iron administration, the regenerative phenomena become stationary at a certain level, complete blood normalization no more being observed.

Kynkoff (62), studying 9 pellagra cases, verified that their anemia was moderate, the Hb. rate varying from 65 to 80 %, the number of red cells between 3.6 and 4.8 M., and the globular value oscillating about 0.90. This anemia was verified experimentally in mice and presented the same general features as those observed in man by Sure, Kik and Smith (63), and Sure, Kik and Walker (64).

Owing to the fact that we admit a disorder in iron metabolism to be the chief alteration of anchylostomotic anemia, our attention was drawn to Yoshiue's (65) and Haramaki's (66) papers who demonstrated a considerable influence of various vitamins on the assimilation of alimentary iron. Kawamura (67), too, informs about the importance of vitamins in intestinal secretions. All these analogies, between the anemia here concerned and the pellagra anemia, led us to verify the influence of the anti-pellagric compound (Vit. B2 or Vit. G) of Vit. B upon the blood regeneration. We administered yeast along with a diet rich in Vit. B2 together with iron during the second regenerative period, or separately prior to any treatment, and in all our cases we obtained negative results.

Tryptophan, histidine and pyrrholic substances:—The deficiency of an organic factor in experimental anemiae induced through hemorrhages is advocated by some authors. Fontès and Thivolle (68), in several experiments, verified the influence of tryptophan and histidine on the regeneration of these experimental anemiae. Recently, Barbaro-Forleo (26) asserted that the obtained satisfactory results by a compound preparation of iron and a pyrrholic group. This latter author believes that in anemiae

from hemorrhages there is a total deficiency of the component principles of hemoglobin. Thus, apart from the inorganic substance—iron, there would be also a deficiency of the organic substance contained in hemochromogen. As known, the red cell is chemically constituted by 70 % of albumin and water, and 30 % of hemoglobin. Of these 30 %, 95 % are constituted by globin and 5 % by hemochromogen; this latter is formed by an atom of bivalent iron connected with four pyrrholic rings. Therefore, the organism would only uphold the possibility of forming globin, whilst for the formation of hemochromogen the administration of its fundamental components would be required (iron and pyrrholic groups).

In one case we administered, during 1 month, daily injections of tryptophan and histidine without observing even the slightest result on the blood. With regard to the existence of a pyrrholic deficiency in anchylostomiasis, it will suffice to show that the results presented by Barbaro-Forleo are comparable to ours in which iron alone was administered (orally), or in some cases even frankly inferior to ours.

Lecithin.—According to Langen's opinion (45), a lecithin deficiency would determine anchylostomotic anemia. This author tries to rectify the blood aspect in this disease through the administration of a diet rich in lecithin, and interprets his negative results by an intestinal incapacity in the assimilation of this lipoid.

We administered lecithin in oil solution together with iron without obtaining any acceleration of the regenerative process. Administering it separately, we obtained negative results in several patients. As lecithin deficiency is brought into evidence through a relative cholesterinemia, we in some cases administered cholesterin in order to verify any change for worse in the blood aspect. Here also we obtained negative results. The inexistence of a primordial disturbance in the ratio lecithin-cholesterin as a factor in the genesis of hookworm anemia is documented in an earlier paper of ours (51), in which we have shown that mere iron administration rectifies the anomalies existing in the lipolytic coefficient.

Administration of rich diets:—Initially we endeavoured to verify the action of diets, plentiful and varied. We never verified any apreciable improvement. In one case of severe anemia, the use of any of these diets did not respond, even moderately, to this treatment, in opposition to the verification by Suarez (20).

Nevertheless, we observed that the more the blood aspect approaches normal, the more important the influence of diet is. Without any action in severe cases, a diet rich in iron works against the factors which determine the anemiant process in those cases which only present moderate anemiae; when their blood is already normal, a diet rich in iron pre-

vents the appearance of anemia, as is thoroughly proved by the existence of carriers of numerous helminthes without and symptom of a blood dyscrasia.[1] We verified this action of rich diets only for some months; it is possible that an observation during some years may demonstrate some positive result. Yet, a frankly positive result cannot presumably be obtained because, even during the administration of the richest diets, the amount of iron ingested by the patient is, quantitatively, comparable to the iron eliminated by the helminthes in the intestine. Martial store being exhausted, the organism appears to be unable to elaborate a marked regeneration, the contrary occurring with regard to iron administration in large doses, for then a considerable and rapid blood regeneration is to be seen. After the recomposition of iron reserves, the administration of a rich diet equilibrates the excess of iron eliminated by the infesting helminthes and thus maintains constant the amount of this metal inside the human organism and, consequently, secures a quite normal blood metabolism.

Inorganic hematopoietic factors:—

Arsenic:—This medicine has been indicated in anemia for a long time, but it never underwent any rigorous experimental control. Ottenberg (56) gives no credence to its blood-forming action; but as its use along with iron is a general rule in earlier records on hookworm anemia, we had to verify its action in order to enable us to assert that the regenerative phenomena observed in this anemia must be ascribed to the separate action of iron. We employed arsenous acid with absolutely negative results.

Cobalt and manganese:—Waltner and Waltner (69) showed that cobalt administration produces in mice a remarkable numeric increase of red cells. These investigations have been confirmed, later on, by Mascherpa (70), Myers, Beard and Barnes (71), Orten, Underhill, Mugrage and Lewis (72) and by Stare and Elvehjem (73). Orten, Underhill, Mugrage and Lewis verified that the addition of manganese exerts a stabilizing influence on the modifications arising through cobalt. Whipple and Robbins (74) verified that in experimental anemiae induced in dogs by hemorrhages not merely manganese but also zinc, aluminium, antimony, potassium, calcium phosphate and iodide, had no action whatever on blood. Furthermore, they verified that copper, manganese or zinc, when associated with iron, do not modify at all the phenomena of blood regeneration induced by this last metal. These differing results were interpreted by the difference in the mechanisms producing such experimental anemiae, for the former authors induced anemia by means of alimentary deficiency and the latter by bloodletting.

[1] — In contrast with our previous statement, we did not succeed in maintaining the blood figures by means of a diet rich in iron, after a preliminary treatment with the administration of inogarnic iron. Yet, this result must not be interpreted as a negative experiment because, apart from having performed it in a single case, we carried it out in bad conditions, for no direct daily control of the diet employed was possible Also the fact must be taken into account that, for this experiment, we had chosen the patient who presented the most intense infestation we ever have observed.

We obtained quite negative results by the administration of 0.05 gr. per diem of cobalt chloride and 0.1 gr. per diem of manganese sulphate.

Copper.—Hart, Steenbock, Wadell and Elvehjem (75) demonstrated in mice that experimental anemiae produced by food deficiency present no regenerative phenomena after the administration of iron, chemically purified. These authors, later on, demonstrated that the presence of traces of copper enabled iron to cure such anemia. Elvehjem and Sherman (76) trying to elucidate the mechanism of this phenomenon verified that pure iron is thoroughly assimilated by the intestine of mice and stored up in their liver. Afterwards, by the administration of pure copper this stored iron is utilized by the organism, and then there appear intense regenerative phenomena in blood. According to Fontès and Thivolle (68), copper occupies in liver the place of iron and by this mechanism they account for the separate action of copper on experimental anemiae from hemorrhages, in dogs. Thus it was proved that copper is not necessary for the assimilation of iron, but for the utilization of same in blood formation. Titus, Cave and Hughes (77) pointed out that also manganese, when associated with iron, is efficient in the cure of anemia, and Myers and Beard (78) assert that a number of other metals possess the same property. These latter authors, Mitchell and Schmidt (79), and Mitchell and Vaughn (80) even state that iron, administered alone, prevents or cures anemia. These studies are not confirmed by Underhill, Orten and Lewis (81) who revert to the subject in order to show the uselessness of the administration of pure iron in the treatment of anemia, as well as the specific nature of copper as an indispensable catalytic agent. Of all these experiments, one important fact has been assuredly acquired — the necessity of the presence of traces of copper in normal iron metabolism. The amount of the copper needed is very minute, for this metal acts as a catalyzer. After these investigations on mice, copper was used in a number of human anemiae, mainly in those in which iron is employed efficiently. Evidently, in man the administration of iron chemically pure is impossible, for a diet which does not contain the least amount of copper is practically unobtainable. Therefore, the necessity of copper for normal iron metabolism is a generalization of the experiments practised on mice, and a copper deficiency—a substance which acts by the least quantities—was never proved in man with absoluteness. Some authors assert that through the administration of iron associated with copper a more appreciabel regeneration is obtained in human anemiae. In analysing these observations we shall see that the effect of the association of copper is minimal and rather inconstant. Lately, numerous authors disagreed—(in our opinion, for good reasons)—with the use of copper in the therapy of human anemiae. Ottenberg states (56):

«The recent experimental proof that minute amounts of copper are necessary in order to get the full effect of iron has led to the widespread addition of copper sulphate to iron in the treatment of hypochromic anæmias. There is a good deal of doubt at present whether this is clinically necessary or justifiable. It must be remembered that the amount of copper needed is so small that its effect was discovered only when extraordinary and special precautions were made to remove all traces of copper from the food and from the administered iron. The ordinary preparations of iron and the ordinary diet probably contain all the copper that is needed; and as copper sulphate is somewhat upsetting to the digestion, it is questionable whether copper is a necessary addition to the therapeutic armamentarium».

The leader-writer of a divulging exposé in the J. Am. Med. Ass. (82) informs that from the dietary viewpoint there is more to fear an ingestion of copper in excess than in deficiency. And further on, he states that the overhasty inclusion of copper in our therapeutic programmes may be imprudent.

Mackay (83) demonstrated the inefficiency of copper in the treatment of the nutritional anemia of infants, concluding that no mixed cupro-martial deficiency exists. Heath (84), concluding his recent works, states: «... that it is inadvisable to give copper salts as a routine measure in hypochromic anemias in adults».

H. Povoa (39), in an extensive and documented work, verified the action of copper in anchylostomotic anemia and the results obtained led him to conclude that in this disease there is a mixed cupro-martial deficiency. It is obvious that an experimental demonstration of a separate martial deficiency is impossible in any human anemia, for as stated above the separate administration of iron chemically pure is not practicable in man. Nevertheless, the results presented by this author, and those by Biggam and Ghalioungui (40) and Gabaldon (22), who used copper associated with iron in the treatment of anchylostomotic anemia, are entirely comparable to those in which iron alone was administered. Our own results were entirely negative. In association with iron, copper did not improve the course of the hematic regeneration and, when administered separately, appeared to be inactive, by the methods and apparatus of investigation that we employed.

Moreover, we wish to call attention to the fact that any slight action of a substance on anemic blood does not allow us to conclude that there is a deficiency of the substance referred to in the diseased organism. And in-

deed, in dosing copper in blood, Povoa met with an increase sufficiently apreciable which, if we will not advance mere hypotheses, should be interpreted solely as a proof of the inexistence of such a deficiency.

By all the data here presented and analysed the demonstration seems to be given that iron is the only substance really active, i. e. the sole which induces a true hematic regeneration to appear in anchylostomotic anemia.

Course of the anemiant process.

The possibility of curing the patient, despite the permanence of helminthes, gave us the opportunity of observing in detail the course of the anemia, when suspending the administration of iron we administered to the patient an incomplet diet. The social condition of the individuals studied (most of them were indigent) also rendered practicable the observation, for the longer permanece of these patients in the hospital did not occasion them any serious inconvenience, as is proved by the few cases we lost, because the patients themselves or their families had applied for discharge. And so, we were enabled to verify in man, step by step, the regenerative phenomena of a hypochromic anemia during a long period.

Ashford, Payne and Payne (104) believe in an important influence of the migration of the larvae in the organism upon the formation of the anemia. In the cases of our own observation there was no possibility of contamination; and unless we admit the fact, hardly probable, of the permanence of migrating larvae several months or even years after the removal of the patient from the infested regions, we may state that the anemiant process takes place also owing to the activity of the adult worms alone.

The regression we observed in some cases began with a blood picture entirely normal, whilst in others we induced an incomplete regeneration by suspending the treatment, when the Hb. rate was at different levels, lower than normal.

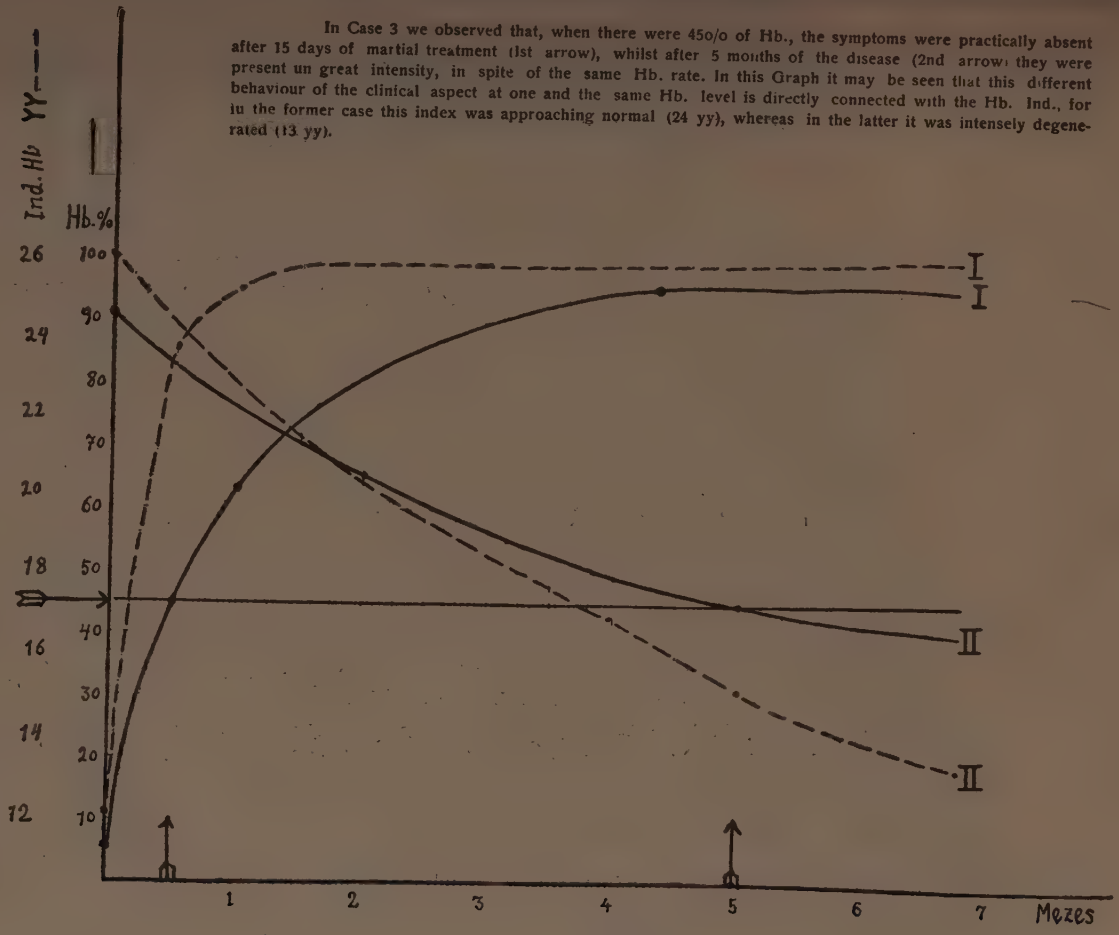
The primary phenomenon, present in all cases, which characterizes this type of anemia, is the degradation of the quality of the red cell. Thus, we verified a progressive decrease of the hematic indices which tend to attain a maximum degeneration, after which they become stationary. This qualitative deficiency of the red cell seems to be of great importance in general organic processes. Thus, in some cases we verified that when the Hb. rate attains half its normal value, i. e. in cases of moderate anemiae, the symptoms of the disease are already pretty visible and the blood picture in this stage may present a complete degeneration of the hematic indices and, in spite of this, a normal number of red cells. Recalling Boycott and Haldane's verifications, who met with hydremia in severe cases of anchylostomiasis, we see that even in such cases with normal figures of

red cells per cmm. there may be, in reality, a number of red cells above normal. Therefore, in spite of a normal number or even above normal, the qualitative degeneration of red cells is sufficient for the appearanec of severe symptoms of the disease. Another additional proof that this degeneration by itself is of capital importance in the appearance and severity of the symptoms is the verification, already stated above, which regard the different symptomatic aspect in anemiac of the same intensity. This takes place in conformity with the sense of the hematic progression, because in attaining 50 % of Hb. through martial treatment (red cells already normal), most of the symptoms have already disappeared, whilst in attaining the same rate of Hb. in the sense of a hematic regression (red cells already strongly degenerated), the symptoms are already present in a very intense manner. This fact is clearly seen in Graph 8 which is formed with data drawn from Case 3. Thus it may be accounted for that in all severe cases of anchylostomiasis (intense symptoms), the hematic indices are always found to be degenerated, for it is these indices which determine the severity of the symptoms.

This degeneration phenomenon of the hematic indices to a determined level is the sole which is in strict connection with the disturbance of martial metabolism. When iron is administered, the fundamental blood modification is constituted exactly by the rapid normalization of these indices.

Haeusermann (85) verified in a man an anemia induced by martial deficiency from a nutritive origin. This individual, from a child, has fed in an entirely anomalous manner, resulting some years later in the blood picture which presented 5 M. of red cells per cmm. and 60 % of Hb., consequently, a globular value as low as those verified by us in anchylostomiasis, though accompanied by a normal red cell number per cmm. Schultze (86) is also of the opinion that in erythropoiesis the synthesis of hemoglobin must be separated from the formation of red cells. We ourselves think (and believe it comes to the same thing) that the quality of the red cell and the amount of these cells in the volume unit are due to different factors. Schultze, in experiments on mice, arrives at the conclusion that iron controls the quality and quantity of red cells, whereas other metals, such as cobalt, nickel and copper, only control their quantity. In anchylostomiasis there is no deficiency of the metals cobalt and copper, the same being probably the case of nickel. Thus, the factor which determines the number of red cells in anchylostomiasis, (if in reality there be any factor with this special purpose), is still unknown. By the way, an important observation is that which will try to determine whether the decrease of red cells in anchylostomotic anemia results, solely or not, from a blood dilution. Other considerations concerning this subject will be presented in our next note upon the action of vermifuges, as in this action we observe, in the

In Case 3 we observed that, when there were 45o/o of Hb., the symptoms were practically absent after 15 days of martial treatment (1st arrow), whilst after 5 months of the disease (2nd arrow) they were present un great intensity, in spite of the same Hb. rate. In this Graph it may be seen that this different behaviour of the clinical aspect at one and the same Hb. level is directly connected with the Hb. Ind., for in the former case this index was approaching normal (24 yy), whereas in the latter it was intensely degenerated (13 yy).



Graphic 8

blood picture, oscillations which are solely connected with the count of red cells.

Pathogenesis of anemia in hookworm disease.

We shall refer neither to the toxic doctrine nor to the main factor in the genesis of anchylostomotic anemia, i. e. deficient nutrition, as that would imply the repetition of analyses and documentations already expatiated upon in a former paper of ours (51).

Here we shall only deal with the action of the worm on the production of this anemia, and further on we shall connect the results of the present study with the pathogenic doctrine brought forth by us in another previous paper (87).

The inexistence of a toxin secreted by the hookworm leads us to consider other phenomena occasioned by this worm in human intestine. Intestinal lesions and gastric disorders always accompany all explanatory doctrines of the formation of this anemia. Formerly, after Rotter's works (88) who described in the small intestine of man atrophic and cicatricial lesions, these changes were always considered as being of value in the genesis of the anemic process. Rotter accounts for the persistence of the anemic picture by the lasting lesions occasioned by the worms. Langen (45) states that, owing to these intestinal disturbances, the correction of the anemia is not obtainable when a diet rich in fat is administered. It is evident that any intestinal lesion must disturb, or at least render difficult the assimilative processes in intestine; still to consider, without any experimental basis, this intuitive idea as one of the prevalent factors in the genesis of this anemia is quite different. A detailed investigation of the assimilating function of the intestine in anchylostomiasis was not made as yet; some authors only verified the gastric function. Garin, Rousset and Gouthier (89) observed that gastric acidity is normal and not influenced even in cases of intense infestations. Suarez (20) confirms this finding, though remarking that anemia may exert a disturbing influence. The alimentary perversions and the absence of appetite, almost always present in such patients, have also been interpreted as indirect disturbances from the gastrointestinal lesions. We verified that iron treatment of this anemia induces, from the first days, a greedy appetite and also the complete disappearance of any alimentary perversion whatever. This latter fact is very striking if we remind of the intensity of this perversion in anchylostomiasis, masterly described by Lutz (96). In some cases even the epigastric pains disappear thanks to the treatment and this symptom, which at a glance seems to be induced directly by the helminthic activity, is perhaps, in some way, causally con-

nected with the anemia. Some authors also impute to the intestinal lesions the need of large iron doses for the efficient treatment. We know that, when a ferrous salt is employed, fairly smaller doses may be administered than of reduced iron. Nevertheless, even these small doses (20 to 40 ctgrs.) are much larger than the amount of alimentary iron. In our opinion, the necessity of the administration of much more iron than that contained in food should be accounted for by the existence of an exhaustion of the reserves of this metal, and not interpreted as an indication of any intestinal disturbance. The doses to be employed must be large in order to recompose these reserves by means of the administration of inorganic iron, for it is well known that the assimilation of iron in such a form is much smaller than that of organic iron; therefore, only a minute portion is absorbed of the administered centigrams of the iron salt. We only wish to point out that we may not interpret by a disturbance in the assimilation the necessity of employing large doses of iron; for this purpose, the study of the balance of this element in hookworm patients is absolutely necessary. Now, what renders very unlikely these intestinal lesions to be of real importance in the genesis of this anemia is the coexistence, in numerous individuals scattered over various regions of the globe, of very intense infestations and normal blood aspect along with a perfect general health. How should this fact be accounted for, the existence of which and its generally cannot be doubted ? We perhaps might allege an individual condition, a notion which, by the way, in the majority of cases tries to conceal ignorance of the subject. But then, we should have to realize this individual condition associated with a distribution amongst certain regions, because these carriers are met with in regions more or less determined. It is impossible to document a certain immunity against the action of the helminth in these individuals, and we believe that we have afforded a reasonable explanation, when we endeavoured to document in these cases the presence of a martial metabolism perfectly equilibrated (51).

Finally, we will examine the exaggerated elimination of organic fluids induced by these helminthes: the exaggerated secretion of mucus and the blood extravasation from the intestinal lesions. The exaggerated elimination of mucus is of great importance in anchylostomiasis, after Schmidt (91) having proved that it is through this that normal elimination of iron takes place. It is then comprehensible that the anchylostoma displays its action exactly in the elimination of those organic fluids which are the most important in iron metabolism: the one, intestinal mucus, through which iron is normally eliminated, and the other, blood, in which nearly 3/4 are contained of the normal iron amount existing in the organism. Our belief is, — and we pass on to document it — that

this factor (hemorrhage-mucus) is of a great, though secondary, importance in the genesis of the anemia, as will be explained further on.

Very important is the correct differentiation among the various considerations concerning the rôle of the hemorrhages induced in the intestine by the helminth, both as an anemiant factor and as a pathogenic doctrine. Hemorrhage, as a pathogenic doctrine, is entirely unsustainable. To consider hemorrhage as the sole or even the chief anemiant factor involves irrefutable contradictory arguments. Langen (45) reports a simple fact which does away with any possibility of arguing in favour of such doctrine. Hemorrhages, of 100 ccm. a week, practised in sheep for 4 years, and hemorrhages, of 200 ccm. a week, practised in man for 2 years and a half induced no blood change, provided the individuals undergoing such experiments were maintained in healthy conditions. The amount of the subtracted blood is evidently larger than that lost even in the most intense infestations. And if this fact is not sufficient, we could ask: why is it that, among carriers of numerous helminthes, the absence of an anemic syndrome is verified in many cases ? And furthermore: why is no disturbance of the blood crasis possible in numerous cases of more accentuated hemorrhages than those verified in anchylostomiasis ? Nonetheless, hemorrhage, when it is abundant, always induces anemia. Evidently, a hemorrhage of some ccms. is abundant when it occurs in little mice, some tens of ccms. are also an abundant bleeding when practised in young dogs, and so forth. And so it came that, by inducing abundant hemorrhages (a fact inexistent in anchylostomiasis), some authors obtained successful experiments. Huart (92), infesting young dogs with Anchylostoma caninum, obtained severe anemiae which killed the animals of his experiment within 15 days to 3 months of the disease. Fourie (93) infested 35 sheep with Haemonchus contortus, obtaining in 6 a lethal anemia, after 2 or 3 months of the disease. Fulleborn and Kikuth (94), inoculating into the skin of mice some adult hookworms, obtained an anemia always accompanied by intense hemorrhages in the site where the helminthes were located. The examination of the blood from these animals, when practised in the course of the experiment, always showed intense blood regeneration. The contrast of these experimental anemiae in animals, which seldom resist the disease for 3 months, with human anchylostomiasis, a chronic disease with an anemia which evolves during 1 year to 1 year and a half, is very striking. Without falling into an error, we are able to state that, in order that this severe anemia may become fatal, in man, 2 years are necessary after the helminthic infestation. Besides, in order to draw general conclusions available for human cases, it is absolutely necessary to obtain, in animals, an anemia exactly identical with that observed in anchylostomiasis. Apart from a slight regenera-

tion, in anchylostomotic anemia a noticeable hydremia is also verified. Therefore, if animals were observed which become anemic after having been infested for 1 to 1 year and a half and present an anemia which is hypochromic, microcytic along with a slight regeneration (reticulocytes about 3 %) and intense hydremia, only in such cases the investigation on animals would be able to contribute towards the elucidation of human anchylostomiasis. Apart from these differences observed between these experimental anemiae and anchylostomiasis, one moreover verifies that only in young dogs a lethal anemia is obtained, because the adult dog resists quite well the effects of the infestation. The considerations and restrictions regarding the conclusions drawn from the experiments of this type have already been expressed in 1913 by Nicoll (95). This author tried to infest dogs with Anchylostoma caninum and thus to anemize them for the experimental study of the hydremia observed by Boycott and Haldane in anchylostomiasis, and he obtained results which he considered to be negative. In one of his conclusions this author states:

> «In the experiments, the hookworm anemia of dogs does not appear to be exactly analogous to the corresponding disease in man, but differs from it in two essential particulars, namely, that only young animals suffer and in them its course progresses much more rapidly to a fatal termination».

Other experiments which aim to document the hemorrhage as a pathogenic doctrine are those which try to obtain, in a single helminth, the amount of blood subtracted by it during a determined period. Wells (96), and afterwards Nishi (97), after laparatomy and incision of the intestine of an infested dog, introduced a thin pipet into the anus of a hookworm and verified the degree of hemorrhage induced by this helminth. These authors concluded that there was a constant suction of blood and, hence, the hemorrhages induced by numerous helminthes were sufficient to account for the anemia. These experiments, carried out in utterly artificial conditions, are less entitled to generalizations available for human anchylostomiasis than the bulky infestations of young dogs. Moreover, the constancy of blood suction by the Anchylostoma caninum in this experiment does not prove the constancy of suction in natural conditions, and so much the less the same may be thought of the Anchylostoma duodenale. Such is our opinion because, just as was already observed by Langen, we verified that the presence of blood in the faeces of hookworm patients is inconstant. In the morbid picture induced in young dogs by the helminthic infestation, hemorrhage is evidently prevalent as a causal factor, yet to generalise this result for the human case is incongruous.

Without any possible generalization for the human case are also the verifications by Martin and Ross (98) who calculated the amount of blood subtracted from sheep by the Haemonchus contortus, on the basis of the rate of phosphorus in the eliminated eggs. As is to be seen from the conclusions of their paper, the authors in calculating the amount of the eliminated blood admit that the whole phosphorus met with in the eggs comes from the blood ingested by them. Now, Looss (99) demonstrated that in Anchylostoma duodenale a good deal of its alimentation is constituted by minute particles of mucosa, a tissue rich in cellular nuclei, consequently rich in phosphorus.

All these experiments on anemiae from hemorrhages or from infestations inducing large loss of blood as well as the anemiae induced in animals by means of anchylostomotic extracts have nothing to do with anchylostomotic anemia in man, i. e. with most of the human cases observed, which are essentially chronic, of a well defined blood aspect and more or less constant in severe cases. In acute anemiae of human anchylostomiasis the principal pathogenic factor is likely to be a large intestinal hemorrhage, consequently such acute cases alone present strong analogies with the above quoted experiments.

When hemorrhage or a hemorrhagic process is spoken of, still very little is said. Hemorrhage can induce aspects entirely different from one another, at times even antagonistic, according to the amount of blood lost in a determined space of time. Between the mechanism of action of an abundant bloodletting and the mechanism of action of minute but constant hemorrhages there are to be met with the most various pathogenic processes and the most varied pathology. The normal organism possesses the capacity of regenerating completely the losses of blood, after the regenerative phenomena having acted for some time. If the hemorrhages go on intensely, prior to the recovery from the initial hemorrhage, an anemia then appears. Nevertheless, in such cases intense phenomena of blood regeneration were always verified, but they never attain the normalization of the hematic aspect, as they always remain below the amount of the blood eliminated from the economy. If death does not occur in this stage, the organism in some cases loses its capacity of regeneration and the blood assumes an aplastic aspect, always resulting in death. Whipple's works came to elucidate these facts showing the importance of blood-forming substances which would be eliminated from the economy along with the extravased blood, thus producing an exhaustion of the reserves of such substances, when they are not sufficiently supplied by special diets. In the case of hookworm anemia, if considered from a deficiency viewpoint, the hemorrhagic doctrine is that which asserts that the hemorrhages induced by Anchylostoma and Necator

are the only factor or the chief responsible for the exhaustion of the blood-forming substances, here, per adventure, in deficiency. We saw that this conception thus formulated is entirely inadmissible.

Yet, one of the factors which determine the anemia, i. e. hemorrhage and perhaps also the exaggerated secretion of mucus, certainly plays a rôle of actual importance. Above, we (87) already pointed out the insufficiency of the toxic and hemorrhagic doctrines as well as of other doctrines regarding this subject, and we proposed a more general conception which comprises and explains all facts verified in anchylostomiasis. After having extended our observations, we arrived at the determination of the main factors which act upon the organism inducing the anemia and the disease. As already documented by us (51), the main factor is met with in the nutritional deficiency of the individuals affected by the disease; in the second place, we must range now the intestinal hemorrhages and the exaggerated secretion of mucus. We believe that these factors are sufficient for the explanation of the anemiant process, and there is no any real action of assimilative disturbances in the intestine, from hypothetical toxins secreted by the helminth or any action of secondary bacterial infections. Summarizing our pathogenic conception, we state:

In individuals who from their early childhood or during a long time have fed on a diet poor in iron, the metabolism of this substance undergoes a repercussion in the sense of an unapparent deficiency constituted by physiologic changes of this metal which would pass on to produced at the threshold compatible with the normal state of the organism. In these individuals alone, the hemorrhage verified in the infestations by Anchylostoma and by Necator induces a disturbance in the metabolism of blood, initially brought into evidence by a stoppage of the physiologic destruction of red cells. This disturbance comes from an iron deficiency in the organism of these individuals who, already prior to the infestation, ingested minute quantities of iron and who now suffer from a larger elimination of this metal through the hemorrhages and the larger secretion of intestinal mucus. The red cells, which are not destroyed, degenerate progressively in the blood itself, becoming qualitatively deficient. Credence being given to recent investigations which tend to show the necessity of a preliminary blood destruction for any neoformation whatever, one understands the impossibility of the maturation of the medullary cells which form the red cells. The physiologic losses of red cells and the losses occasioned by the intestinal hemorrhages cannot be compensated owing to the impossibility of neoformation, and thus the hematic hypofunction supervenes and, hence, an anoxhemia of the tissues. This anoxhemia conveys an excitation to the bone mar-

row which then produces numerous red cells that are, however, unable to develop fully, whilst the other organs and apparatus, irrigated by this blood containing degenerated red cells, enter into a progressive insufficiency, the direct cause of the apparent symptoms of the anchylostomotic anemia.

In our present work, owing to the administration of the element which is in deficiency, we observed the inverse of the phenomena here described. At the beginning, we verified an intense destruction of degenerated red cells and, hence, the possibility of the final evolution of numerous normoblasts stored up in the bone marrow. Normal red cells are thus launched into the circulation, blood rapidly returning to its maximum function and carrying again the necessary oxigen to the organs half asphyxiated, normalising them and consequently determining the disappearance of the symptoms of the disease. Through the continued administration of iron, the reserves of this metal are recomposed, and henceforth the administration of very small quantities of iron (or perhaps a simple diet rich in iron) maintains a healthy state, even during the permanence of numerous active helminthes in the intestine.

Our verifications also indicate that a martial deficiency does not determine a deficiency of hemoglobin, but it merely disturbs the blood metabolism during one of its intermediary stages. Being intimately connected with the reticulo-endothelial system, iron and erythrophagocytosis depend upon the normal state of this system. We believe that a disturbance in the iron metabolism determining a decrease of erythrophagocytosis may convey severe organic disorders such as those verified in anchylostomiasis.

All the problems here faced and various interpretations brought forward by us with regard to facts connected with anchylostomotic anemia present a striking analogy with identical aspects verified and interpreted by several authors, at the beginning of the studies on chlorosis. Thus, many hypotheses here formulated have already been verified and not seldom without success; nonetheless, we wish to call attention to the great difference between these diseases, although they have many points of contact. Therefore, doctrines which have failed in the one, still may serve very well to account for facts conceerning the other. Beneke (100) is the only author who believes in iron deficiency in chlorosis. Lately, this disease (?) tends more and more to disappear, and its pathogeny seems to be connected intimately with endocrinous disorders which indirectly influence the intermediary metabolism of iron.

With regard to the pathogenesis of anemia in anchylostomiasis, Petrarca (101) advanced the hypothesis of a martial and nitrogenous deficiency. The investigations by this author were restricted to the verification of the iron balance in two cases of the disease; yet, the clinical observations

in these cases allow us to see a superposition of malaria in both. Therefore, in view of such results we may not adduce this work in support of our own doctrine. By the way, this study seems not have been continued as it deserved to be, for the Italian author did not carry on further investigations which might document his viewpoint, therefrom resulting that his idea remained unknown.

The importance of considering the pathogenic mechanism of the anchylostomotic anemia as a disturbance of iron metabolism is proved by the clear and obvious explanation of most of the facts verified in this disease. Thanks to it, it is comprehensible why the mere elimination of the worms is not followed by any hematic regeneration, because an organism suffering from deficiency cannot be benefited by the simple elimination of one of the agents of this deficiency. It is also comprehensible why the separate administration of iron does cure the anemia despite the permanence of the helminthes, for this anemia, being merely the result of a deficiency, regenerates through the administration of the deficient hematopoietic principle. One understands, moreover, the existence of a healthy state and of a normal blood picture despite intense infestations, for this infestation acts only as a factor of iron elimination, which may quite well be compensated by a diet abounding in this metal. The various symptoms of the disease are perfectly comprehensible, as we demonstrated that they arise from the anemia and not from a direct action of the predatory helminthes. An accessory hypothesis,—by the by, verified in experiments on anemiae from martial deficiency,—will also make us understand the paradoxical pathologic aspect of the coexistence of a bone marrow frankly hyperplasic together with an aneemic blood, for we must admit that one of the chief functions of iron in the organism is connected with normal interrelationship between blood and bone marrow and not restricted to a mere formation of hemoglobin.

After the elimination of the helminthes, how is the absence of blood regeneration to be accounted for by the toxic theory without the aid of new hypotheses, also indemonstrable ?

If we consider the hemorrhage as the only factor or even the chief factor in the genesis of the anemia, how is the normal blood picture to be accounted for in individuals intensely infested for a long time ?

Apart from the impossibility of elucidating these facts, many others also remain obscure when faced by these two doctrines. From these erroneous pathogenic interpretations there resulted inadequate therapeutic and prophylactic methods, and we ourselves saw several hookworm patients passing away when, at the beginning of our studies, we employed the therapeutic process in vogue.

From all these facts and considerations the notion arises that in the

pathogenic mechanism of anchylostomiasis a deficiency factor is of far greater importance than a living predatory factor. Therefore, a radical reform in the conception of this disease has to be made, and we shall endeavour to contribute towards it in our next paper.

SUMMARY

We studied 25 selected cases of anchylostomiasis, endeavouring to determine the factors which induce the hematic regeneration and investigating the mechanism of this regeneration as well as the development of the anemiant process. We preferred to select a small number of cases and accompany them for a long period, some of them having been under observation during 1 to 1 year and a half. Apart from 568 routine examinations (count of red cells, dosage of Hb., determination of the hematokrit and, in the majority of cases, determination of the rate of reticulocytes, verifications of the morphologic aspect of blood on slides), the haematologic part consisted in investigations on globular resistence, rate of proteins in serum and, in some cases, count of platelets, determination of viscosity, etc. In these investigations we employed the usual methods, with the exception as for the determination of globular resistance, for which we described in detail a process though little used. During the whole course of the observations, the biologic activity of the helminthic parasites was controlled by numerous examinations of the faeces, consisting in the investigation of eliminated eggs and of chemical reactions detecting the presence of blood. Uranalyses were made periodically, and other examinations were practised whenever a complication or any unexpected fact came upon.

In severe cases of the disease we observed an anemia of constant features. It is a hypochromic, microcytic and slightly regenerative anemia. We verified that the degeneration of the hematic indices, i. e. the degree of hypochromia and microcytosis in these extreme cases, does not appear in a variable but in a particularly constant manner; furthermore, we verified that these indices thus degenerated (Vol. Ind. 53 uc., Hb. Ind. 13 yy, Sat. Ind. 23 %), according to observation by other authors, are also met with in various hypochromic anemiae of man or other mammals. Normoblasts, red cells with nuclear remainders and polychromatic red cells are extremely rare or even absent in the slides examined. This aspect is constant in severe cases; however, the number of these red cells characterized above is variable in the volume unit. The average of this reading is in numerous cases 2.50 M. which determines the rate of Hb. equal to 23 %.

After analysing certain observations which describe hematologic aspects different from those here described, we concluded that in such anomalous cases there are superpositions of other diseases, the etio-pathogene-

sis of which has nothing to do with the factors that determine the appearance of the anchylostomotic anemia.

Hematic regeneration takes place in anchylostomiasis only after the administration of iron in variable doses, in conformity the salt employed. In the case here observed, the following prescriptions appeared inactive: raw liver, tryptophan, histidine, lecithin, Vit. B, arsenic, manganese, cobalt, copper and diets rich in iron. Owing to the results obtained by us through the separate administration of iron, we concluded that pyrrholic substances, liver fraction used in hypochromic anemiae and the association of iron with hydrochloric acid are inefficient. All these substances as well as the mere expulsion of helminthic parasites, when used separately, not only appeared to have no action on the blood, but even did not help the regeneration induced by iron. Diets prepared with admixture of iron with common salt in some cases induced regenerative effects which encourage further investigations.

The mechanism of the hematic regeneration takes place by virtue of two combined processes which are inverse as to their mode of action. Initially, a destruction of the degenerated cells is verified, which is followed by a neo-production of normal red cells. These processes act alternately so that, after 1 month of iron treatment, the presence of a blood aspect qualitatively normal may already be verified. The newly constituted red cells appear in the form of reticulocytes. The highest rate of these cells varies in conformity with the larger or smaller number of red cells per cmm.. which the cases present prior to the beginning of the treatment. In severe cases, reticulosis attains the average of 25 %, between the 5th and the 7th day of iron administration; in this stage a macrocytosis is verified in the circulating blood. With regard to the quantitative normalization of red cells, an unexplained difference of behaviour is observed in different cases: in some a complete normalization is seen, whilst in others the red cells only attain a level a little lower than normal. The general course of the regeneration also depends upon the number of red cells prior to the treatment. The globular resistance undergoes great oscillations during the initial period, after which it becomes normal, and just the same do the rate of proteins and lecithins in serum, the viscosity and sedimentation of red cells, and several other properties of blood. With regard to its general aspect, we divide the regeneration into two fairly distinct periods: the first is that during which the phenomena proceed with great intensity (15 to 30 days of treatment), brought into graphical evidence by the ascent of the curves with an inclination of about 45°; the second is that during which the intensity of the regenerative phenomena grows less considerably, their

duration varying in conformity with the quantitative normalization, more or less rapid, of the blood figures.

We verified that the progressive cure of the anemia is brought into clinical evidence by the progressive disappearance of many, if not of all, symptoms of the disease. Thus, we observed the rapid disappearance of oedema, cephalea, general weakness, weariness caused by the least effort, giddiness and dyspnea and, later on, heart and circulatory disorders, renal and nervous disturbances, fever, anorexia and perversion of the appetite, epigastric pain and discoloration of the skin and visible mucosae.

Even in those observations which lasted 1 year or more, we verified, by the count of eggs in the faeces or by the count of helminthes eliminated after the martial treatment, that this worm, in the life conditions of our patients, goes on infesting the intestine of same and maintains its full biologic activity. Consequently, this parasite does not interfere at all with the blood normalization induced by iron and with the subsequent clinical cure of the disease.

We succeeded in observing the course of the anemiant process by giving the patients a deficient diet, in cases of hematic cure with permanence of intestinal helminthes. From the very beginning, we observed the essential phenomenon of the anemia which is constituted by a progressive degeneration of red cells. The indices of volume, hemoglobin and saturation, which represent the main morphologic features of these cells, go on presenting smaller and smaller figures until they attain a minimum level where they become stationary. This degeneration may be verified separately or along with a numeric decrease of red cells, yet in no case the inverse phenomenon is observed, i. e. a quantitative decrease preceding a qualitative degeneration. Furthermore, we verified that this degeneration of red cells is a fundamental fact in the appearance of the symptoms of the disease in so far as, with the one and same Hb. rate in the circulating blood, the symptoms of the disease may be intense or absent according as the hematic indices may be degenerated or normal.

The results of our present work are, then, confronted with the interpretative doctrines of anchylostomotic anemia. The complete failure of the toxic doctrine is deduced. Important considerations are expounded with regard to the hemorrhagic doctrine, and we arrive at the conclusion upon the impossibility of admitting the exclusive or even the prevalent rôle of hemorrhages in the genesis of the anemia. We relate in detail a more general pathogenic conception centring upon the exclusive rôle of a disturbance in iron metabolism, in order to account for the facts verified in anchylostomiasis. According to this conception, the main factor of the anemia is to be found in an individual predisposition conveyed by the protracted use of

a dietary regimen deficient in iron. In such individuals, and in such alone, in which iron metabolism works at the threshold compatible with normal blood, the intestinal hemorrhages and the exaggerated secretion of intestinal mucus (an organic fluid rich in iron) may produce an anemia presenting characteristic features met with in the majority of cases of the disease (chronic cases). We pointed out the uselessness of alleging assimilative disturbances in the intestine (which, by the way, have not been verified experimentally, as yet) for the pathogenic interpretation of the anemia.

CONCLUSIONS

1)—Anchylostomotic anemia is hypochromic, microcytic, slightly regenerative, with hematologic features remarkably constant in severe cases. The hematic indices degenerate down to determined minimal figures which they do not pass. Several other hematologic aspects described in anchylostomiasis must be interpreted as superpositions of other diseases.

2)—Iron is the only substance really active in the regeneration of anchylostomotic anemia. We verified the inactivity of the administration of raw liver, tryptophan, histidine, vit. B, cobalt, manganese, arsenic, copper, and diets rich in iron.

3)—Two inverse processes act in the hematic regeneration induced by iron: the one by eliminating the degenerated red cells from the circulatory stream, and the other by inducing young normal red cells to appear. These latter cells appear in the form of reticulocytes which in certain cases may attain the maximum figure of 25 %, between the 5th and the 7th day of treatment. During this first stage of regeneration a macrocytosis was verified. All cases do not behave in an identical manner during the regenerative period, nevertheless in all of them always or almost always a complete blood normalization is observed.

4)—Concomitantly with the disappearance of the anemia, we observed the disappearance of the symptoms of the disease. At the beginning of an efficient martial treatment, there disappear at once oedema, cephalea, dyspnea, weariness of the least effort, general weakness and dizziness. After some further treatment, there is a decrease in intensity until the entire disappearance of heart and circulatory disorders, renal and nervous disturbances, slight febricity, anorexia and alimentary perversions, epigastric pain and discoloration of skin and visible mucosae.

5)—Both the normalization of the hematic aspect and the disappearance of

the aforesaid symptoms occurred during the permanence of numerous helminthes in the intestine, as was demonstrated by the count of eggs practised now and then, by the presence of blood in the faeces of the patients, and chiefly by the count of helminthes eliminated after the termination of the martial treatment.

6)—During the observation of the course of the anemia, the degeneration of the hematic indices becomes conspicuous as an important factor both in the hypofunction of blood and in occasioning the appearance of the symptoms of the disease. We verified that, with one and the same Hb. rate in the circulating blood, the symptoms may either appear with great intensity or be absent according as the hematic indices may be degenerated or normal.

7)—The results obtained, when confronted with the pathogenic doctrines of the anemia, prove the failure of the toxic theory. It is also possible to show the untenableness of the doctrine which affirms that the intestinal hemorrhage induced by the helminthes is the only one or even the main factor in the anemiant process.

8)—A doctrine based upon a disturbance of the iron metabolism resulting in a deficiency of this element in the organism is a more general pathogenic conception than the earlier doctrines, for it comprises and explains all the facts connected with the genesis of anchylostomotic anemia in chronic cases of the disease. Of the factors which determine this martial deficiency, the main is the long lasting nutritional deficiency, and the secondary factor is the larger elimination of iron through the hemorrhages and the exaggerated mucous secretion of the intestine. The idea seems to be defensible that these two are the only etio-pathogenic factors of the anemia, for there is neither any evident action of assimilative disturbances in the intestine nor any helminthic action affecting the assimilative processes of alimentary iron.

Pathogenia da anemia na Ancylostomose (*)

III — Modificações hematicas e organicas, provocadas pelas simples eliminação do Ancylostomo e do Necator, em individuos fortemente anemiados.

por

W. O. CRUZ

(Com 10 graphicos no texto)

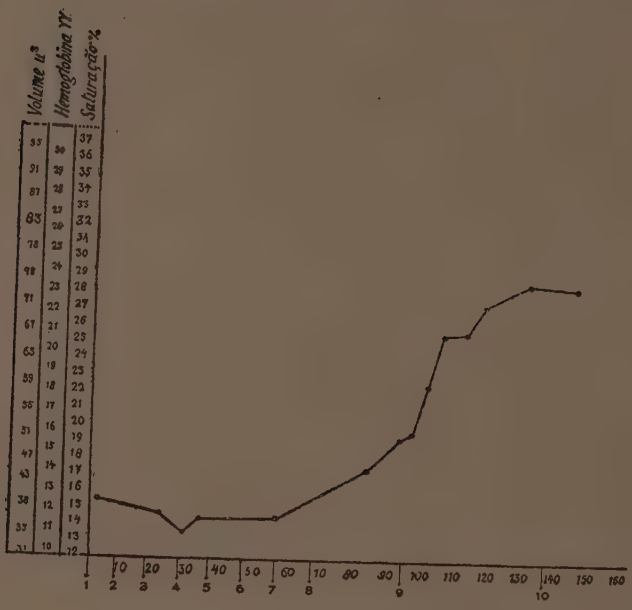
Em todos os casos de parasitismo, o organismo animal é depredado, ou por uma acção directa e constante do agente causal (e neste caso, a cura da doença coincide sempre com o desapparecimento do parasita), ou por lesões que acarretadas por esses agentes, não mais regridem após a eliminação dos mesmos.

Na interpretação pathogenica da syndrome anemica na Ancylostomose, uma das contatações principaes, é sem duvida, saber se o estado morbido existente é provocado pela acção directa do agente animado ou se ainda permanece após o desapparecimento deste.

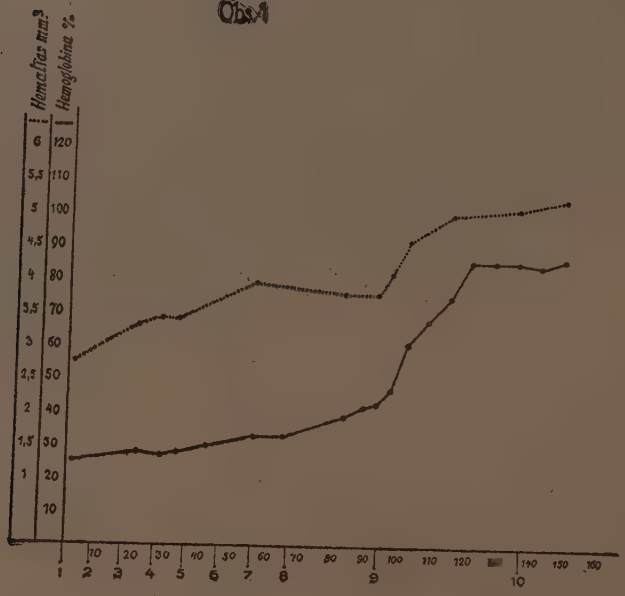
Na ancylostomose, não se pesquizou detalhadamente quaes as modificações soffridas pelo organismo depois de desparasitado, pois, obtida a cura após a administração de medicamentos variados, por vezes em numero devéras notavel, nunca se procurou averiguar quaes das substancias empregadas eram realmente as activas, pois ninguem duvidava que a eliminação de numerosissimos vermes devia ser o unico motivo da cura.

Apezar disso muitos autores já insistiram que após a eliminação simples dos helminthos, a regeneração sanguinea não se faz sentir ou é extremamente reduzida e lenta. Entretanto, uma documentação definitiva desta affirmação ainda não foi procurada, limitando-se os pesquisadores a informar o facto de um modo superficial. Kobayashi (1) foi o unico que verificou cuidadosamente a permanencia do estado sanguineo após a cura pelos vermifugos, porém como as suas observações houvessem sido feitas sómente em tres casos, acompanhados durante 2 a 5 semanas (prazo curto para uma documentação demonstrativa), procuramos verificar o mesmo facto em tempo mais longo e em um numero maior de casos.

(*) Recebido para publicação a 23 de Setembro de 1934


Volume u³
Hemoglobina %
Saturação %

Obs. 1


Hemacias mm³.
Hemoglobina %

A importancia deste estudo para a elucidação do mechanismo de formação da anemia é tão evidente, que surprehende não ter sido já pesquizado com a minucia e cuidado necessarios ás observações basicas.

OBSERVAÇÕES

Omittiremos aqui a descripção dos methodos empregados e varios outros detalhes sobre os casos estudados, porque já informamos a este respeito em publicação anterior (2).

OBSERVAÇÃO nº. 1

M. M. Sexo: Masculino — Raça: Preta — Edade: 15 annos.

Observação clinica (18-4-32):—Diz-se doente desde a infancia. Mucosas visiveis muito descoradas. Sôpro mesosystolico. Baço e figado augmentados de volume. Não teve durante a hospitalisação accessos paludicos.

Exame de fezes:—(15-4-32)—Presença de ovos de ascaris e ancylostomo.

Explicação do graphico

1—Dieta 4. Primeiro vermifugo. Eliminou 260 ancylostomos.
2—2º vermifugo. Eliminou 78 ancylostomos.
3—3º vermifugo. Eliminou 186 ancylostomos.
4—4º vermifugo. Eliminou 5 ancylostomos.
5—5º vermifugo. Eliminou 5 ancylostomos. Dieta 5.
6—6º vermifugo. Não eliminou parasitos. Dieta 4.
7—7º vermifugo. Não eliminou parasitos.
8—Dieta 5 com 2 ovos por dia.
9—Ferro reduzido. 3 grammas por dia.
10—Suspendeu ferro reduzido.

Resultado

1)—Administração de vermifugos com dieta sem carne. Adm. dos tres primeiros vermifugos (Tetrachloreto e chenopodio) produziu em 1 mez um augmento de 600.000 hematias por mmc. Adm. de mais tres vermifugos (Idem) produziu em mais um mez um augmento de 500.000 hematias por mmc. Durante estes dois mezes o Ind. de Hb. permaneceu baixo. Eliminação de 530 ancylostomos.

2)—Adm. durante um mez de uma dieta rica em ferro (Dieta habitual mais dois ovos por dia) provocou um augmento ligeiro da taxa e do indice de Hb.

3)—Administração de 3 grs. diarias de ferro reduzido com dieta rica em ferro, após exame de fezes negativo para ovos de ancylostomo.

Após 1 mez e 10 dias.

Ht.—3,81 para 5,13
Hb.—43 para 86 %
Ind. Hb.—15,5 para 23,2 yy.

Reticulose maxima, 10 % no 7º dia de tratamento.

Interpretação

Durante dois mezes conservou-se o doente em uma dieta sem carne, administrando-se 7 vermifugos (Tetrachloreto e chenopodio). Observou-se uma permanencia do indice de Hb. e um augmento 1,10 M. de hematias por mmc. Administração durante um mez de uma dieta rica em ferro elevou um pouco o indice e a taxa de Hb. Esta elevação é devida provavelmente ainda a uma acção dos vermifugos, tal como foi verificado nas obs. 5 e 6. Depois da eliminação dos vermes, administrou-se 3 grs. diarias de ferro reduzido, o que elevou a taxa de Hb. em 25 dias a 86 %.

OBSERVAÇÃO nº 2

Firmino — Masculino — Branca — 42 annos.

Obs. clinica (25-5-1932):—Andava sempre descalço. Mucosas visiveis descoradas. Discreto edema dos membros inferiores. Doença actual iniciou-se ha 2 mezes, com vomitos e diarrhéa. Cansaço ao menor esforço. Tachycardia. Sôpro mesosystolico audivel em toda area cardiaca. Appetite conservado. Figado augmentado de volume e doloroso á pressão. Baço palpavel.

Exame de fezes (4-6-32):—Raros ovos de ancylostomo.

Pesquiza de hematozoario—Presença de anneis de *Plasmodium falciparum*.

Explicação do graphico

1—Primeiro vermifugo. Essencia de chenopodio e tetrachloreto de carbono. Dietas.
2—2º vermifugo. Idem.
3—3º vermifugo. Ascaridol synthetico.
4—4º vermifugo. Mesmo que o 1º vermifugo.
5—Acido chlorhydrico medicinal.
6—Ferro reduzido 3,0 grs. p. d. Dieta 5 e ovos.
7—Suspendeu-se a medicação marcial. Installou-se uma polynevrite, administrando-se dieta rica em vitamina B, injecções de strichnina.
8—Ferro reduzido 1,0 gr. p. d. Consideravelmente melhor da polynevrite.

Resultado

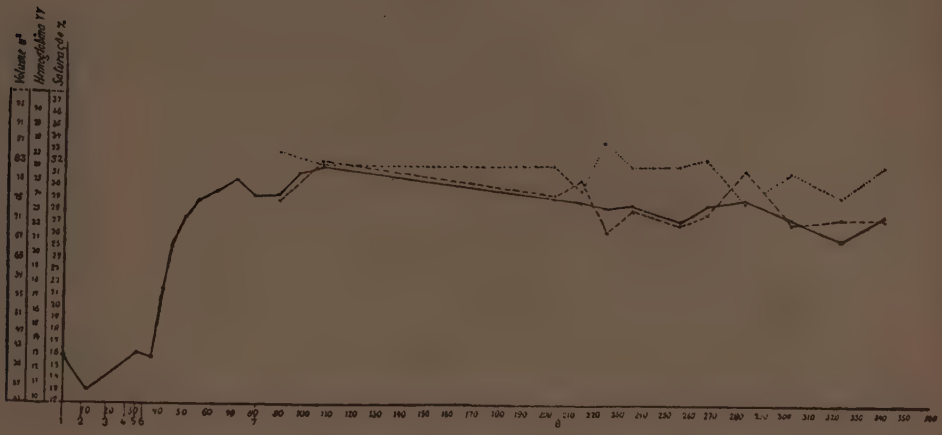
1)—Administração de vermifugos. Dieta habitual.

Tres vermifugos (Tetrachloreto e chenopodio) e um de Ascaridiol syntetico, não produziram durante 1 mez, nenhuma alteração sanguinea.

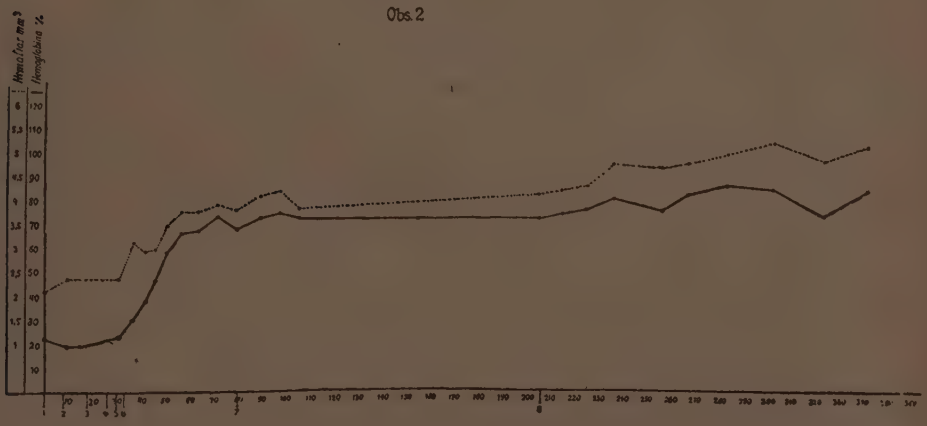
2)—Administração de 3 grs. diarias de ferro reduzido com dieta rica em ferro e adm. de acido chlorhydrico medicinal.

Após 1 mez e dez dias de tratamento.

Ht.—2,37 para 3,92
Hb.—23 para 73 %.
Ind. Hb.—13,1 para 25 yy.



Obs. 2



3)—A suspensão do medicamento marcial com dieta habitual e depois dieta rica em Vit. B. (com levedo).

Após 4 mezes não se notou nenhuma modificação do aspecto sanguineo, mantendo-se a taxa de Hb. em torno de 75 %. Novamente a administração de ferro reduzido elevou a taxa de Hb. a 88 % sómente após 3 mezes de tratamento.

Interpretação

A administração de vermifugos (Tetrachloreto e chenopodio) neste caso, não provocou nenhuma alteração sanguinea.

A juncção de acido chlorhydrico medicinal e uma dieta rica, ao ferro reduzido 3 grs. diarias, não alterou o aspecto habitual da regeneração, elevando-se o nivel da Hb. a 73 % em 1 mez e dez dias. A suspensão do medicamento marcial

não produziu qualquer acção sobre o sangue, durante 4 mezes, nos quaes se installou um quadro clinico de polinevrite. Novamente a administração de ferro reduzido, elevou a cifra de Hb. a 88 %, porém, sómente após 3 mezes de tratamento.

OBSERVAÇÃO nº 3

Oldemar — Masculino — Branca — 47 annos.

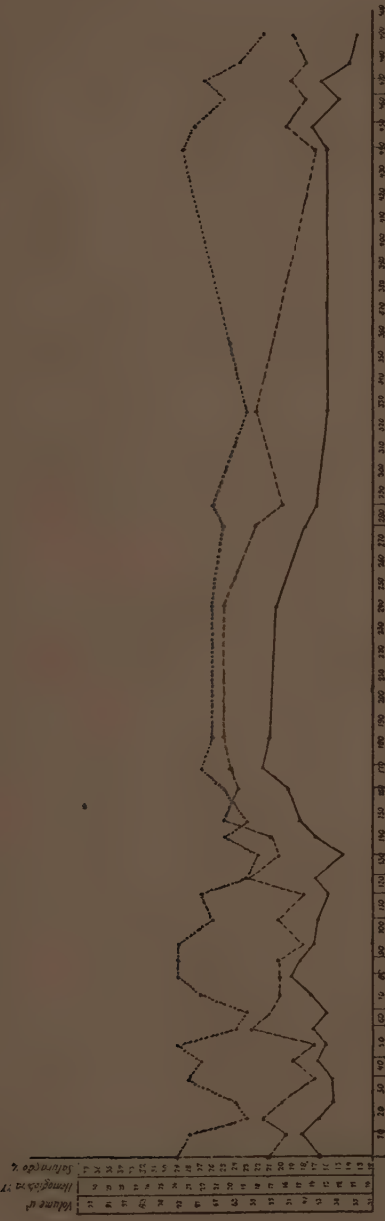
Obs. clinica (30-8-32):—Este paciente já havia sido internado no hospital em que trabalhamos, um anno antes da presente doença. Diagnosticada a ancylostomose, fôra medicado pelo processo classico (Predominancia do tratamento pelos vermifugos), e controlada a cura pelo exame de fezes. Como podemos verificar, um anno bastou para a volta da syndrome anemica, da qual muito provavelmente não se curou este doente na primeira passagem pelo hospital.

Mucosas visiveis inteiramente descoradas. Inapetencia. Fraqueza geral. Discreto edema dos membros inferiores. Pelle pallida. Marcada perversão do appetite, especialmente em relação a pequenos pedaços de madeira. Sôpro mesosystolico audivel em todos fócos. Batimentos dos vasos cervicaes. Figado e baço não palpaveis.

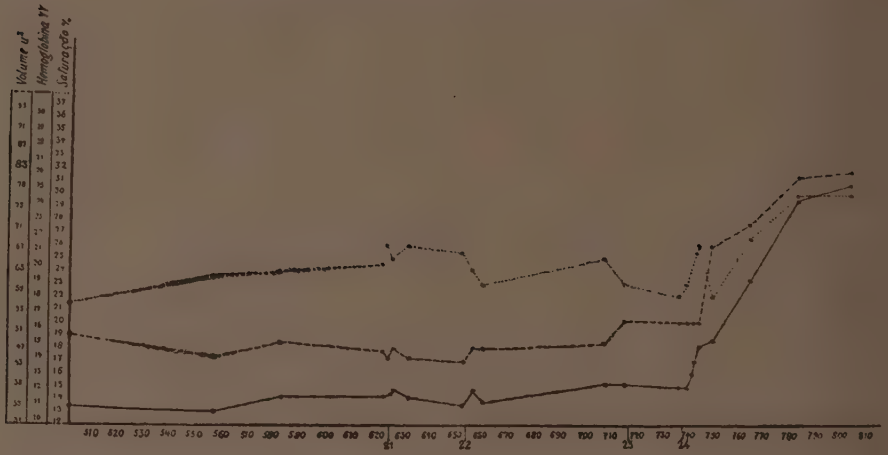
Exame de fezes (31-8-32):—Presença de ovos de ancylostomo.

Explicação do graphico

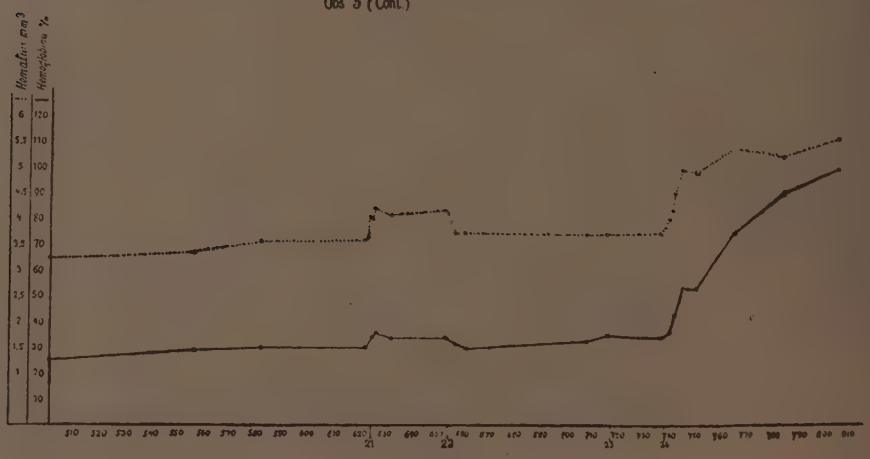
1—Dieta 4, sem feijão.
2—Dieta especial rica em ferro.
3—10 mgrs. diarios de ferro reduzido. Dieta 4, sem feijão.
4—32 mgrs. diarios de ferro reduzido.
5—48 mgrs. diarios de ferro reduzido.
6—64 mgrs. diarios de ferro reduzido.
7—80 mgrs. diarios de ferro reduzido.
8—96 mgrs. diarios de ferro reduzido.
9—120 mgrs. diarios de ferro reduzido.
10—192 mgrs. diarios de ferro reduzido.
11—240 mgrs. diarios de ferro reduzido.
12—500 mgrs. diarios de ferro reduzido.
13—2 grs. diarios de ferro reduzido.
14—Suspendeu-se a medicação marcial.
15—Administração de 1 gr. diaria de hyposulphito de sodio.
16—Suspendeu-se a medicação precedente.
17—1º vermifugo (Naphtol beta—1,2 gr.).
18—2º vermifugo (Thymol—6 grs.).
19—3º vermifugo (Idem).
20—4º vermifugo (Idem).
21—5º vermifugo (Tetrachloreto—3 c.c.).
22—6º vermifugo (Chenopodio—25 gots.).
23—Dieta rica em ferro (Dieta habitual mais dois ovos e 2 bifes).
24—Iniciou 0,8 grs. diarios de sulphato ferroso ammoniacal. Dieta sem carne e sem ovos.



Obs. 2.



Obs 3 (Cont.)



Resultado

1)—Administração de ferro reduzido em pequenas dóses: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 120, 192, 240 mgrs. diarios com dieta pobre em ferro mostrou-se inefficiente na regeneração sanguinea.

0,5 gr. diarios após 1 mez, provocou a seguinte transformação no quadro sanguineo:

Ht.—2,83 para 4,19		Vol.—53 para 63 uc.
Hb.—24 para 48 %	Ind.	Hb.—11,7 para 15,7
Hemat.—15 para 26		Sat.—22 para 25 %

Augmentando-se a dóse para 2 grs. diarias, 10 dias após observou-se a taxa de Hb. em 59 %.

2)—Suspensão da medicação marcial.

Logo após a admissão ao hospital, com uma dieta pobre em ferro observou-se a quéda da taxa de Hb. de 10 % (39 para 29 %) em 10 dias, em seguida com uma dieta rica em ferro, observou-se a permanencia da taxa de Hb. durante 25 dias.

A regressão do aspecto sanguineo, após a suspensão do ferro, quando a taxa de Hb. estava em 59 %, foi muito lenta, apezar da dieta pobre em ferro que havia sido indicada ao doente. Assim, após 5 mezes as cifras sanguineas ainda não haviam alcançado o mesmo nivel baixo em que se encontravam antes do tratamento marcial. Mais 3 mezes e 20 dias e verificou-se então, um aspecto sanguineo identico ao anterior á medicação marcial. Portanto, após 8 mezes e 20 dias verificou-se:

Ht.—4,66 para 2,87		Vol.—64 para 45 uc.
Hb.—59 para 27 %	Ind.	Hb.—17,4 para 12,9 yy
Hemat.—30 para 13 %		Sat.—27 para 28 %

3)—Administração de vermifugos.

1º vermifugo—Naphtol beta, 1,2 gr.—Não produziu alteração do sangue.

2º e 3º vermifugos—Thymol 6 grs.—Não produziram alteração do sangue.

4º vermifugo—Thymol 6 grs.—Produziu um ligeiro augmento de globulos e uma quéda dos indices de Hb. e de Sat.

5º vermifugo—Tetrachloreto de carbono. 3 c.c.—Este vermifugo foi administrado após repetidos exames de fezes negativos, não se verificando a expulsão de nenhum helmintho após a sua adminsitração. Após 24 horas observou-se um augmento de 400.000 hematias por mmc. com permanencia dos indices hematicos. Dois dias mais, observou-se um augmento de mais 150.000, augmento este que persistiu neste nivel durante 1 mez, ainda com a permanencia dos indices.

6º vermifugo:—Chenopodio—25 gts.

Após tres dias observou-se uma quéda de 400.000 hematias por mmc. e permanencia dos indices.

A administração de 0,8 gr. diarias de sulphato ferroso ammoniacal provocou após 2 mezes de tratamento a seguinte modificação do quadro hematico:

Ht.—3,77 para 5,58		Vol.—56 para 82 uc.
Hb.—34 para 100 %	Ind.	Hb.—12,5 para 24,8 yy
Hemat.—21 para 46 %		Sat.—22 para 30 %

Interpretação

Administração de pequenas dóses de ferro reduzido, não se mostrou efficiente até 240 mgrs. por dia. Na dóse de 0,5 gr., mostrou-se efficaz, elevando a taxa de Hb. a 38 % e depois com mais dez dias de 2 grs. até 59 %.

Logo após a admissão ao hospital, com dieta pobre em ferro verificou-se a quéda da taxa de Hb. de 39 para 29 % no curto prazo de 10 dias. Com dieta rica em ferro este ultimo nivel de Hb. foi mantido durante 25 dias.

A regressão completa das cifras sanguineas ao estado anterior ao tratamento depois da taxa de Hb. ter alcançado 59 %, deu-se muito lentamente, após 8 mezes de uma dieta pobre em ferro.

A administração de um vermifugo de naphtol beta e dois de thymol, não provocou alterações sanguineas. O terceiro vermifugo de thymol, produziu um leve augmento do numero de globulos e uma quéda dos inds. de Hb. e de Sat. Estes vermicidas eliminaram todos os parasitas intestinaes, como foi verificado pelos repetidos e cuidadosos exames de fezes, feitos numerosas vezes, em dias posteriores. Apezar disto, a administração de 3 c.c. de tetrachloreto de carbono provocou em 24 horas, isto é, com extraordinaria rapidez um augmento de 400.000 hematias por mmc., numero este accrescido de mais 150.000, nos dois dias seguintes. Este augmento perdurou durante 1 mez, depois do que, a administração de um vermifugo constituido de essencia de chenopodio (25 gts.), provocou uma quéda de 400.000 hematias por mmc. em tres dias. — Durante 20 dias administrou-se uma dieta especial muito rica em ferro, não se observando entretanto, nenhuma modificação no quadro hematico.

A administração de sulphato ferroso ammoniacal em dóse efficiente provocou uma completa regeneração sanguinea após 2 mezes de tratamento, acompanhada do desapparecimento dos symptomas da doença, sendo interessante a assignalar em particular, o desapparecimento das perversões alimentares tão intensas neste paciente.

OBSERVAÇÃO nº 4

Laurinda — Feminino — Branca — 12 annos.

Obs. clinica:—(5-11-32):—Mucosas visiveis descoradas. Discreto edema dos membros inferiores. Pelle pallida. Sôpro mesosystolico audivel em toda area cardiaca.

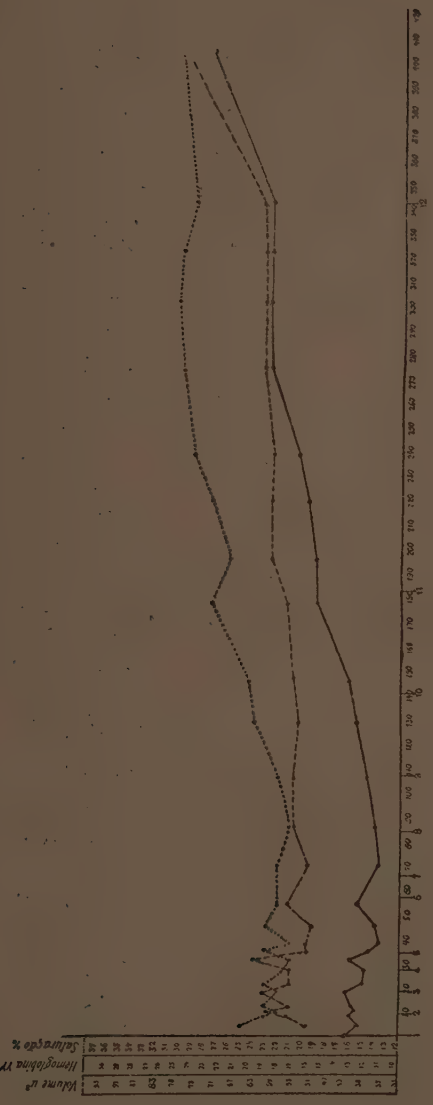
Exame de fezes (29-11-32):—Numerosos ovos de tricocephalo e numerosissimos ovos de ascaris e ancylostomo.

7-11-32:—Dieta especial pobre em ferro.

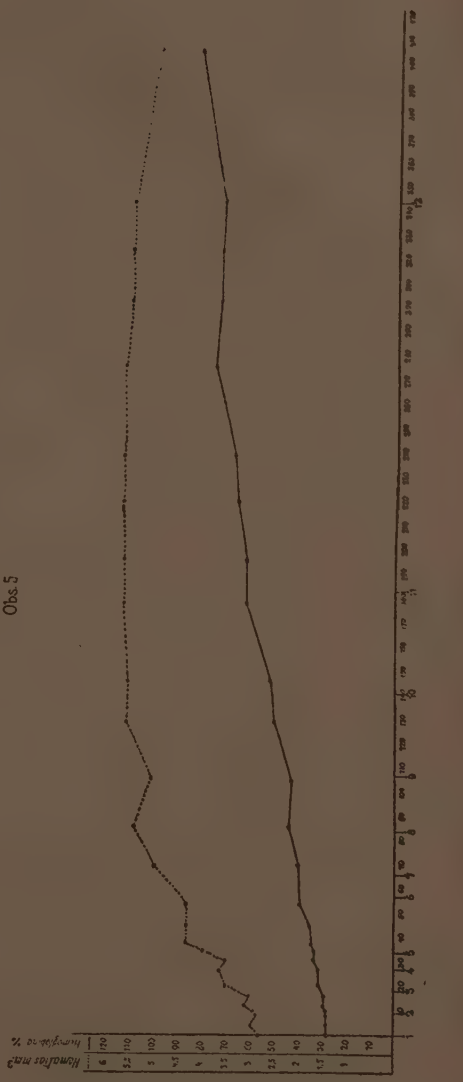
10-12-32:—Dieta 4 sem feijão, mais levedo. (Dieta rica em Vit. B).

Resultado e interpretação

Adminstração durante 1 mez de uma dieta pobre em ferro, não porvocou alteração hematica. Uma dieta com levedo (Rica em Vit. B) não provocou alterações apreciaveis durante 1 mez e dez dias. A media de eliminação de acido urico por dia, em verificações feitas durante 25 dias foi de 0,27 gr.



Obs. 5



OBSERVAÇÃO nº 5

Z. A. — Feminino — Branca — 6 annos.

Obs. clinica (13-1-33):—Mucosas visiveis descoradas. Cansaço ao menor esforço. Geophagia. Sôpro mesosystolico audivel em todos os fócos.

Exame de fezes (16-1-33):—Presença de ovos de tricocephalo e numerosos de ancylostomo.

Explicação do graphico

1—Dieta pobre em ferro.
2—1º vermifugo. Seretina.
3—2º vermifugo. Idem.
4—3º vermifugo. Idem.
5—4º vermifugo. Tetrachloreto carbono.
6—5º vermifugo. Idem. Dieta 4 menos feijão.
7—6º vermifugo. Idem.
8—7º vermifugo. Idem.
9—8º vermifugo. Idem.
10—9º vermifugo. Idem.
11—10º vermifugo. Idem.
12—Iniciou sulphato ferroso ammoniacal 0,6 gr. diaria.

Resultado

1)—Administração de vermifugos com dieta pobre em ferro.

1º e 2º—Seretina—Não teve acção sobre o sangue.

3º—Seretina—Tres dias depois observou-se um augmento de 500.000 hematias por mmc.

4º e 5º—Seretina e tetrachloreto—Dez dias depois do 4º, verificou-se um augmento de 700.000 hematias por mmc.

6º e 7º—Tetrachloreto—Verificou-se 1 mez depois do 6º, um augmento de 1,10M. de hematias por mmc.

O indice de Hb. havia diminuido ligeiramente desde o inicio da administração dos vermifugos.

8º e 9º—Tetrachloreto—Não houve alteração do numero de globulos, que estacionou em 5,60 M. Verificou-se um ligeiro augmento do indice de Hb. que voltou ao nivel do inicio da prova.

10º—Tetrachloreto—Ligeiro augmento dos indices de Sat. e de Hb.

11º—Tetrachloreto—Sem acção que se processasse dentro do primeiro mez.

Verificou-se após 9 e 11 mezes do inicio da administração dos vermifugos, uma maior resistencia das hematias ás soluções hypotonicas, com uma preferencia a hemolysar a maioria dellas na solução de 2,8 o/oo (Ver graphico 1).

2)—Adm. de sulphato ferroso ammoniacal 0,6 gr. diarios.

Dois mezes após verificou-se nitido augmento dos indices de Vol. e de Hb.

No fim do tratamento marcial (Ind. Hb.=22,8), observou-se um quadro de resistencia globular muito proximo ao normal. (Ver graphico 1).

Interpretação

Quatro mezes e meio após o inicio da administração de nove vermifugos (a base de tetrachloreto de carbono), verificou-se a permanencia dos indices hematicos em nivel muito baixo, e um augmento consideravel no numero das hematias (2,90 para 5,55, isto é, um augmento de 2,65), o que elevou a taxa de Hb. de 28 para 50 %. O ind. de Hb. apresentou uma ligeira baixa, e depois uma ligeira ascenção para alcançar o nivel primitivo de antes do tratamento.

Mais sete mezes, e verificou-se uma permanencia dos globulos (5,60), e um augmento dos Ind. de Hb. (13 para 18,3 yy) e de Sat. (23 para 30 %). A dieta neste periodo constou de arroz, batata, macarrão, leite, pão, isto é, uma dieta insufficiente. O Ind. de Hb. após alcançar 18,3 yy ahi permaneceu durante 2 mezes e dez dias, o mesmo acontecendo com o Ind. Sat. que estacionou em 30 %. Como o volume do globulo permaneceu, houve apenas a saturação deste globulo, porém, não qualquer regeneração propriamente dita. No fim deste periodo a administração de 0,6 grs. de sulphato ferroso ammoniacal, provocou um nitido augmento dos indices de Hb. e de Vol..

A resistencia globular veio tambem demonstrar que o augmento de globulos provocado pela administração de vermifugos, não é um phenomeno regenerativo, pois, a resistencia vae se tornando cada vez mais anormal. Com o tratamento marcial a resistencia tornou-se praticamente normal. O graphico 1 mostra estes resultados de modo claro.

OBSERVAÇÃO nº 6

D. R. — Masculino — Branca — 4 annos.

Obs. clinica (9-2-33):—Mucosas visiveis descoradas. Fraqueza geral. Inappetencia. Sôpro mesosystolico audivel em todos os fócos.

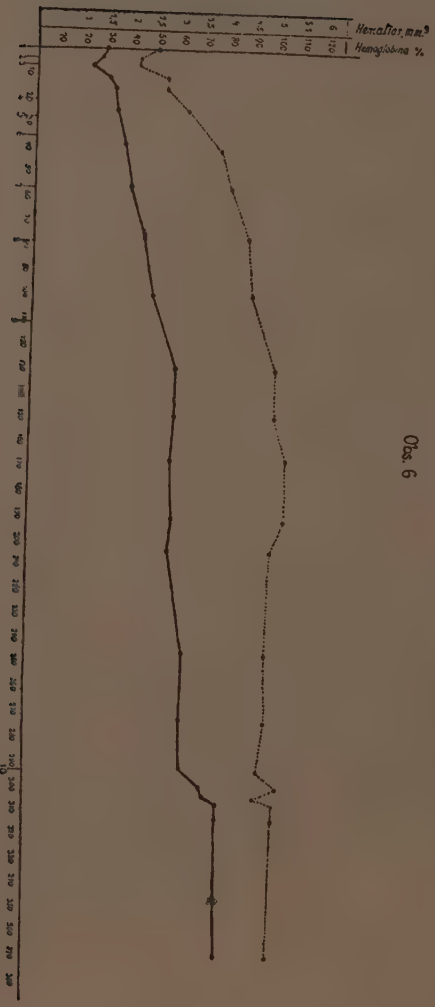
Exame de fezes (13-2-33):—Presença de numerosos ovos de ascaris e ancylostomo.

Explicação do graphico

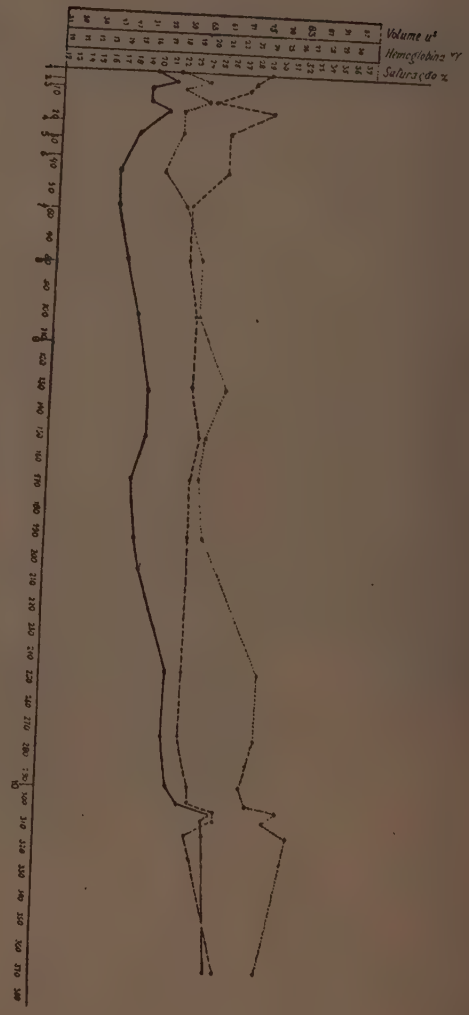
1—Dieta pobre em ferro.
2—1º vermifugo. Tetrachloreto carbono.
3—Tomou sómente neste dia 1 gr. de ferro reduzido.
4—2º vermifugo. Mesmo que o anterior. Dieta 4 sem feijão.
5—3º vermifugo. Idem.
6—4º vermifugo. Idem.
7—5º vermifugo. Idem.
8—6º vermifugo. Idem.
9—7º vermifugo. Idem.
10—Iniciou sulphato ferroso ammoniacal 0,6 gr. por dia.

Resultado

1)—Administração de vermifugos com dieta pobre em ferro.
1º vermifugo—Tetrachloreto carbono—No 5º dia após a administração observou-se um augmento de 550.000 hematias por mmc.



Obs. 6



2º, 3º e 4º vermifugo—Tetrachloreto.—Augmento de 1,35 M. hematias por mmc., 1 mez e dez dias após a administração do 2º. Quéda dos indices de Vol. e de Hb.

5º vermifugo—Tetrachloreto.—Augmento de 400.000 hematias por mmc. após 20 dias.

6º e 7º vermifugo—Tetrachloreto.—Após dois mezes e 20 dias observou-se um augmento de 600.000 hematias por mmc.

Verificou-se uma progressiva anormalidade de resistencia das hematias á soluções chloro-sodicas hypotonicas, com uma nitida predominancia a hemolyse na solução 2,8 o/oo. (Ver graphico 1).

2)—Adm. de 0,6 gr. diarias de sulphato ferroso ammoniacal.

Após 2 mezes e meio, verificou-se um augmento dos indices hematicos, não muito pronunciado.

Progressivamente melhorou a resistencia das hematias, que alcançou quasi a completa normalidade após 2 mezes de tratamento marcial (Ver graphico 1).

Interpretação

Após a administração de sete vermifugos (Tetrachloreto carbono), no periodo de 6 mezes e 20 dias, observou-se um augmento de 2,90 M. de hematias por mmc., com permanencia dos indices hematicos. Tres mezes e 5 dias após, observou-se uma permanencia do Ind. de Vol. e um augmento dos Inds. de Hb. e de Sat., isto é, houve saturação completa dos globulos existentes, e não uma regeneração propriamente dita. A dieta constou de arroz, batata, macarrão, leite e pão. A administração de 0,6 grs. diarias de sulphato ferroso ammoniacal, produziu rapidamente um augmento da taxa de Hb. e dos indices hematicos. Este aspecto se conservou por mais 2 mezes, sem entretanto, chegar até a normalidade dos indices hematicos.

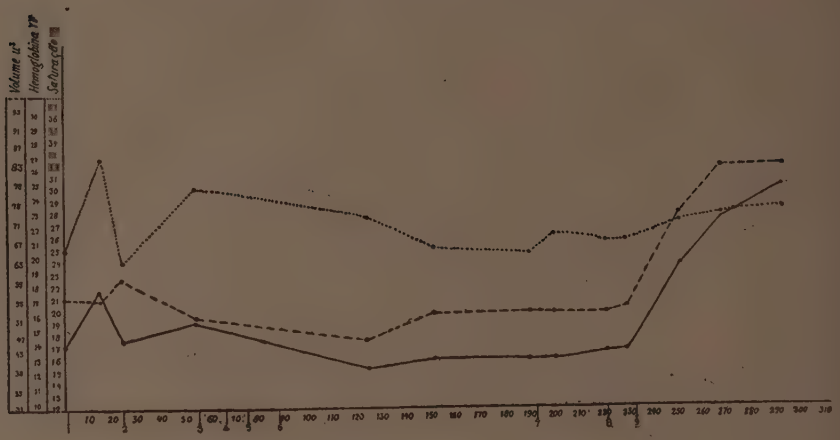
A resistencia globular mostrou que o augmento de globulos proveniente da administração de vermifugos, não é uma verdadeira regeneração, pois accentua-se a anormalidade, (maior resistencia) vindo a maioria das hematias a se hemolysar na solução de 2,8 o/oo. Com 2 mezes de administração de ferro esta anormalidade praticamente se corrigiu. (Ver graphico 1).

OBSERVAÇÃO nº 7

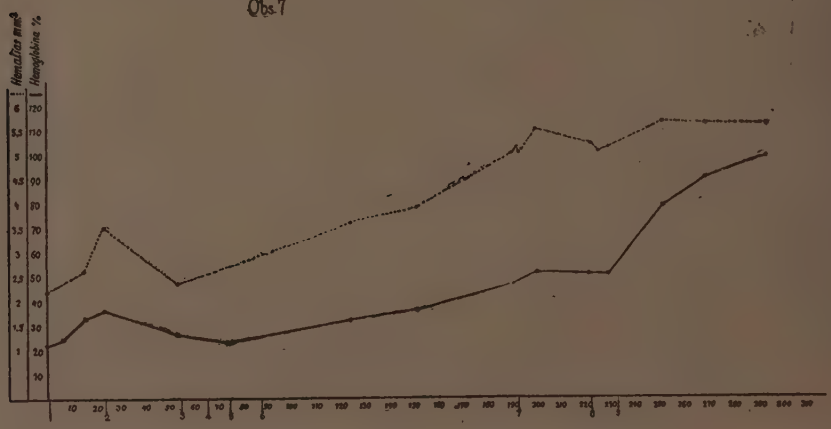
Eulalio — Masculino — Branca — 20 annos.

Obs. clinica (30-10-33):—Pallidez da pelle. Mucosas visiveis descoradas. Batimentos dos vasos cervicaes. Sôpro mesosystolico audivel em toda area cardiaca. Figado e baço não augmentados de volume.

Exame de fezes (3-11-33):—Raros ovos de tricocephalo e de ancylostomo.



Obs. 7



Explicação do graphico

1—Iniciou dieta preparada com chloreto de sodio misturado a sulphato ferroso ammoniacal (10 %).
2—Suspendeu-se a dieta precedente. Dieta 4, sem feijão.
3—1º vermifugo (Chenopodio—20 gottas).
4—2º vermifugo (Thymol—6 grs.).
5—3º vermifugo (Idem).
6—4º vermifugo (Idem).
7—5º vermifugo (Tetrachloreto—3 c.c.).
8—6º vermifugo (Chenopodio—25 gottas).
9—Iniciou 0,8 grs. diarias de sulphato ferroso ammoniacal.

Resultado

1—Adm. de uma dieta preparada com chloreto de sodio misturado a sulphato ferroso ammoniacal (10 %).

Após 24 dias de tratamento

Ht.—2,18 para 3,50		Vol.—55 para 59 uc.
Hb.—22 para 36 %	Ind.	Hb.—13,8 para 14,3 yy.
Hemat.—12 para 21 %		Sat.—25 para 24 %.

Reticulose maxima 17 % no 13º dia de tratamento.

Após 1 mez de suspensão do medicamento marcial as cifras sanguineas haviam voltado aos seus valores primitivos.

2)—Administração de vermifugos com dieta pobre em ferro.

O 1º vermifugo (Chenopodio 20 gottas) e os 2º, 3º e 4º provocaram após 2 mezes e 10 dias um augmento de 1,2 M de hematias por mmc. e uma queda dos indices de Vol. e de Hb. Mais um mez e 10 dias e as hematias augmentaram de mais 1,1 M mmc.

O 5º vermifugo (Tetrachloreto, 3 c.c.) produziu 8 dias após uma elevação de 450.000 por mmc.

O 6º vermifugo não provocou alterações sanguineas após 11 dias.

O resultado geral da applicação destes 6 vermifugos foi o seguinte:

Ht.—2,34 para 5,07		Vol.—51 para 53 uc.
Hb.—26 para 50 %	Ind.	Hb.—15,4 para 13,6 yy.
Hemat.—12 para 27 %		Sat.—30 para 26 %

A resistencia globular mostrou um accentuado augmento, predominando a hemolyse na solução de 2,8 ou 3 o/oo. (Ver graphico).

3)—Administração de 0,8 grs. diarias de sulphato ferroso ammoniacal.

Após 2 mezes de tratamento.

Ht.—5,07 para 5,55		Vol.—53 para 80 uc.
Hb.—50 para 98 %	Ind.	Hb.—13,6 para 24,4 yy.
Hemat.—27 para 44 %		Sat.—25 para 28 %.

Interpretação

A administração de dieta preparada com chloreto de sodio misturado a sulphato ferroso ammoniacal (10 %) após 24 dias de tratamento, não produziu uma forte regeneração, augmentando sómente de pouco as cifras sanguineas. Após 1 mez sem medicação marcial, o quadro sanguineo mostrou-se identico ao observado antes da administração da dieta.

O grande augmento de globulos (2,34 para 5,07, portanto, mais 2,73) durante 6 mezes, nos quaes se applicaram differentes vermifugos (chenopodio, te-

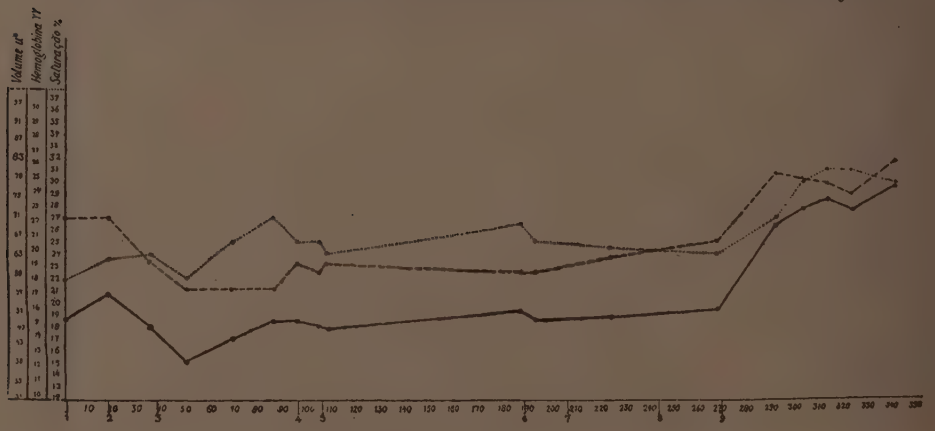
trachloreto e thymol), foi provocado principalmente pelo thymol (18 grs. administradas em tres vezes). A nitida permanencia dos indices hematicos, mostra que neste caso não houve uma regeneração propriamente dita, mas sómente um um augmento de numero dos globulos preexistentes.

A administração de 0,8 grs. diarias de sulphato ferroso ammoniacal, mesmo com uma dieta incompleta normalisou as cifras hematicas após 2 mezes de tratamento.

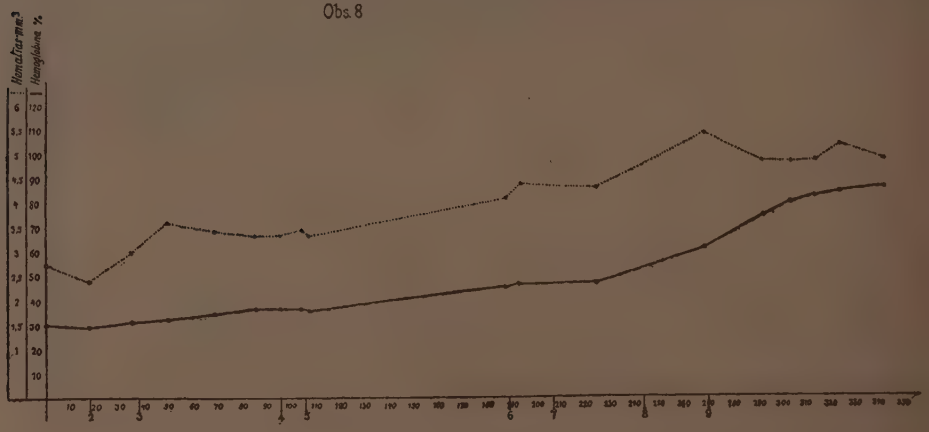
OBSERVAÇÃO nº 8

Waldyr — Masculino — Branca — 8 annos.

Obs. clinica (23-8-33):—Doente ha um anno. Iniciou-se a doença com cansaço, dôr nos membros inferiores e batimentos fortes na região cardiaca. Mucosas visiveis descoradas. Sôpro mesosystolico audivel em toda area cardiaca. Tachycar-



Obs. 8



dia. Batimentos dos vasos cervicaes. Inappetencia. Figado ligeiramente augmentado de volume. Baço não palpavel.

Exame de fezes (24-8-33)—Presença de raros ovos de tricocephalo e numerosissimos ovos de ancylostomo.

Explicação do graphico

1—Dieta 5.
2—1º vermifugo (Chenopodio—12 gts. Tetrachloreto—0,8 c.c.).
3—2º vermifugo (Chenopodio—12 gts. Tetrachloreto—1 c.c.).
4—Dieta 4, sem feijão.
5—3º vermifugo (Tetrachloreto—1 c.c.).
6—4º vermifugo (Tetrachloreto—1 c.c.)
7—5º vermifugo (Tetrachloreto—1 c.c.).
8—Dieta 5.
9—Iniciou sulphato ferroso ammoniacal 0,8 gr. por dia.

Resultado

1)—Administração de vermifugos com dieta pobre em ferro.

1º vermifugo (Chenopodio—12 gts. Tetrachloreto—0,8 c.c.) 16 dias observou-se um augmento de 500.000 hematias por mmc. e uma quéda bastante apreciavel dos indices de Vol. e de Hb.

2º vermifugo (Chenopodio—12 gts. Tetrachloreto 1,0 c.c.) 11 dias após observou-se um augmento de 500.000 hematias e uma quéda apreciavel dos indices de Vol. e de Hb.

O numero de globulos permaneceu neste nivel (3,45) por mais 2 mezes.

3º vermifugo (Tetrachloreto—1 c.c.).

Não se verificou exactamente o effeito deste vermifugo sobre o sangué, pois, o exame só foi feito 2 mezes e 20 dias após.

Verificou-se então um augmento de 300.000 hematias por mmc.

4º vermifugo (Tetrachloreto 1 c.c.).

5 dias após verificou-se um augmento de 300.000 hematias por mmc.

5º vermifugo (Tetrachloreto 1 c.c.).

Não teve este vermifugo uma rapida acção sobre o sangue, porém, 2 mezes após a administração deste vermifugo, e 25 dias após a mudança da dieta anterior, para uma dieta habitual, verificou-se um augmento de 1,2 M. de hematias por mmc.

Os resultados geraes da administração destes cinco vermifugos foram os seguintes:

Após 8 mezes de tratamento.

Ht.—2,38 para 5,50		Vol.—71 para 65 uc.
Hb.—29 para 63 %	Ind.	Hb.—16,8 para 15,8 yy
Hemat.—17 para 36 %.		Sat.—23,5 para 24 %

2)—Administração de 0,8 grs. de sulphato ferroso ammoniacal.

Após 2 mezes e 10 dias.

Ht.—5,50 para 5,03		Vol.—65 para 82 uc.
Hb. 63 para 89 %	Ind.	Hb.—15,8 para 24,5 yy
Hemat.—36 para 41 %.		Sat.—24 para 30 %.

Interpretação

A administração de um vermifugo mixto (Chenopodio—12 gts., Tetrachloreto 0,8 c.c.) e quatro de tetrachloreto, durante 8 mezes, produziu um consideravel augmento do numero de globulos (2,38 para 5,50, isto é, um augmento de 2,8 M.) com permanencia dos indices hematicos (ligeira diminuição mesmo). Verificou-se que, de maneira geral cada vermifugo, provocou um augmento de 500.000 hematias por mmc. Este augmento tal como foi verificado em outros casos não é passageiro, permanecendo no caso presente durante 3 mezes.

O 1º verm., elevou o nivel de 2,40 para 3,00; o 2º deste ultimo nivel para 4,00 (verificação esta feita 3 mezes após o vermifugo); o 4º para 4,40. Os indices hematicos após ligeira quéda, elevaram-se novamente, até alcançar as cifras anteriores ao tratamento.

A administração posterior, de 0,8 grs. de sulphato ferroso ammoniacal, produziu uma rapida regeneração dos indices hematicos, que alcançaram a normalidade após 2 mezes e 10 dias de tratamento. Observou-se tambem uma baixa do numero de globulos e um augmento da taxa de Hb.

A resistencia globular anterior a qualquer tratamento e a posterior ao tratamento marcial, mostrou nitidas modificações, para uma accentuada approximação ao normal, sem entretanto, attingil-o. (Vêr graphico 1).

OBSERVAÇÃO nº 9

J. Pereira — Masculino — Branca — 53 annos.

Obs. clinica (20-11-33):—Mucosas visiveis muito descoradas. Fraqueza geral. Sôpro mesosystolico.

Exame de fezes (22-11-33:—Raros ovos de tricocephalo e numerosissimos ovos de ancylostomo.

20-11-33—Dieta 5.

13-12-33—Dieta 4.

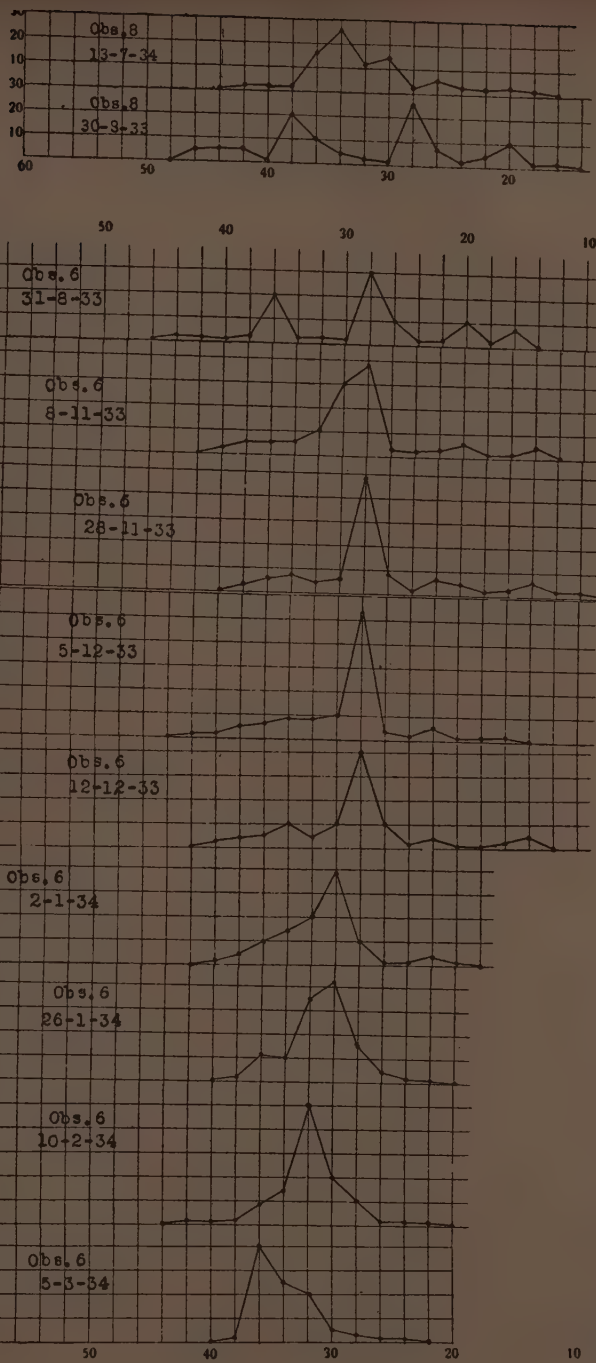
9-1-34—1º vermifugo (Thymol, 6 grs.).

18-1-34—2º vermifugo (Idem).

31-1-34—3º vermifugo (Idem).

Resultado e interpretação

Após a administração de tres vermifugos de thymol (6 grs. em cada) observou-se, no prazo de 2 mezes (conservando-se o doente em uma dieta sem carne) um augmento de 600.000 hematias por mmc. com permanencia dos indices hematicos (ligeira diminuição dos Inds. de Hb. e de Vol.).


Obs.8
13-7-34
Obs.8
30-9-33
Obs.6
31-8-33
Obs.6
8-11-33
Obs.6
28-11-33
Obs.6
5-12-33
Obs.6
12-12-33
Obs.6
2-1-34
Obs.6
26-1-34
Obs.6
10-2-34
Obs.6
5-3-34
Obs.5
6-9-33
Obs.5
8-11-33
Obs.5
29-11-33
Obs.7
23-6-34
Obs.7
25-8-34

OBSERVAÇÃO nº 10

Benjamin — Masculino — Branca — 35 annos.

Obs. clinica (29-12-33):—Pelle pallida. Mucosas visiveis descoradas. Fraqueza geral. Inappetencia. Sôpro mesosystolico.

Exame de fezes (30-12-33):—Raros ovos de tricocephalo e numerosissimos ovos de ancylostomo.

30-12-33—1º vermifugo (Chenopodio, 25 gottas). Dieta 5.

9-1-34—2º vermifugo (Thymol, 6 grs.). Eliminou 435 ancylostomos.

18-1-34—3º vermifugo (Idem).—Eliminou 26 anc.

31-1-34—4º vermifugo (Idem).—Eliminou 16 anc.

18-2-34—5º vermifugo (Idem).

Resultado e interpretação

1)—Administração de vermifugos com dieta commum.

1º vermifugo (Chenopodio, 25 gts.).

2º vermifugo (Thymol 6 grs.)—Eliminação de 435 anc.

Estes vermifugos provocaram no prazo de 20 dias um augmento de 700.000 hematias por mmc. e uma diminuição dos Inds. de Vol. e de Hb.

3º vermifugo (Thymol 6 grs.)—Eliminação de 26 anc.

Provocou 5 dias após um augmento de 200.000 hematias por mmc. e uma quéda dos Inds. de Hb. e de Vol.

4º e 5º vermifugos (Thymol 6 grs.), (o primeiro dos quaes eliminou 16 ancylostomos), provocaram em 13 dias um augmento de 200.000 hematias por mmc. e uma quéda ainda mais pronunciada dos Inds. de Hb. e de Vol.

O resultado total da applicação desles cinco vermifugos foi:

Após 1 mez e 7 dias.

Ht.—2,18 para 3,24		Vol.—71 para 49 uc.
Hb.—29 para 32 %	Ind.	Hb.—18,4 para 13,6 yy.
Hemat.—15,5 para 16 %		Sat.—26 para 27 %

Houve, pois, uma quéda dos indices hematicos e um grande augmento no numero de globulos.

INTERPRETAÇÕES

As caracteristicas da anemia ancylostomotica já foram publicadas por nós (2). As verificações nos presentes casos, como mostra o quadro I,

Quadro 1

Obs.	Sexo	Edade	Hematias mmc.	Hb o/o	Hematocrito o/o	INDICES			Reticulocitos o/o
						Volume uc.	Hemoglobina yy.	Saturação o/o	
1	M	15	2,73	25			12,6		1,3
2	M	42	2,09	22			12,9		1,2
3	M	47	2,88	26	13	45	12,5	28	3
»	«	«	2,70	24	13	48	12,2	25	
4	F	12	3,67	35	20	54	13,1	24	
5	F	6	2,95	28	15	51	12,5	25	
6	M	4	2,07	23	14	70	15,5	22	
7	M	20	2,18	22	12	55	13,8	25	1,2
8	M	8	2,38	29	17	71	16,8	23	
9	M	5	3,53	38	20	57	14,9	26	
10	M	35	2,18	29	15	71	18,4	26	
Média			2,66	27,4	15,5	58	14,1	25	1,67

concordam com os resultados descriptos precedentemente. Na verdade, notamos um ligeiro augmento dos Inds. de Vol. e de Hb., o que leva a considerar os seguintes dados como sendo a média correcta dos indices hematicos dessa anemia:

Média de 35 casos

Ht. mmc.	Hb. %	Hemat. %	Ind. Vol.	Ind. Hb.	Ind. Sat.	Ret. %
2,50	23	14	56	13	23	2 a 3

A distribuição da anemia com a edade e com o sexo, concorda tambem com os resultados já apresentados. Notamos preferencia por edades abaixo de 15 annos e pelo sexo masculino. A reticulose nestes casos mostrou-se reduzida, oscillando em torno de 2 %.

Acção dos vermifugos sobre o quadro sanguineo.

No quadro 2 acham-se resumidos os resultados obtidos em 9 casos. A média geral demonstra de modo bem nitido a modificação hematica essencial. Vemos que após um longo tempo de observação (5 mezes), os indi-

Quadro 2

Obs.	ANTES DO TRATAMENTO				Dias de tratamento	DEPOIS DO TRATAMENTO					VERMIFUGOS				Ganho diario de Hb o/o	
		INDICES					INDICES									
	Ht. mmc.	Hb o/o	Volume cc.	Hemo-globina yy.	Satura-ção o/o	Ht. mmc.	Hb o/o	Volume cc.	Hemo-globina yy.	Satura-ção o/o	Mixtos (tetrachlo-reto-chenopodio)	Tetrachlo-reto	Chenopodio	Thymol	Naftol beta	
1	2,73	25		12,6		3,81	43		15,5		7					0,19
2	2,09	22		12,9		2,37	23		13,1		3		1			0
3	2,87	27	45	12,9	28	3,71	34	49	12,9	26		1	1	3	1	0,03
5	2,95	28	51	12,5	25	5,62	75	61	18,4	30		11				0,14
6	2,07	23	70	15,5	22	5,00	59	61	16,2	26		7				0,24
7	2,34	26	51	15,4	30	5,07	50	53	13,6	25		1	2	3		0,13
8	2,83	29	71	16,8	23	5,50	63	65	15,8	24	2					0,14
9	3,53	38	57	14,9	26	4,15	39	48	13	27						0
10	2,18	29	71	18,4	26	3,24	32	49	13,6	28			1	3		0,08
					93											
					68											
					8 mezes											
					10 "											
					5 "											
					6 "											
					8 "											
					63											
					38											
Media	2,62	27,5	59	14,7	26	4,27	47,5	55	14,7	26,5						0,15

Quadro 3

Observações	VERMIFUGOS					No de dias após a administração dos vermifugos	N. de vermes eliminados após os vermifugos	Exame de fezes para ovos de ancilostomo, após os vermifugos	Augmento de hematias por mmc.	Modificações dos Indices de Volume e de Hb.
	Mixtos (Chenopodio e tetrachloreto)	Tetrachloreto	Chenopodio	Thymol	Naftol beta					
1	3					30	530		600.000	— —
«	3					30		N	500.000	— —
2	3		1			30		N	— —	— —
3					1	10			— —	— —
«				2		20			— —	— —
«				1		18		N	350.000	Diminuição
«						mais 2 m.		N	mais 400.000	— —
«		1				24 horas			400.000	— —
«						mais 2d.			mais 150.000	— —
«			1			3			Diminuição de 400.000	— —
5		2				14			— —	— —
«		1				3			500.000	— —
«		2				10			400.000	— —
2		2				30			1 milhão	Diminuição do Indice Hb.
«		2							— —	— —
«		1							— —	Ligeiro augmento
«		1				30		N	— —	— —
6		1				5			550.000	— —
«		3				40			1,35 M.	Diminuição
«		1				20			400.000	— —
6		2				2 m. 20 d.		N	600.000	
7			1	3		2 m. 10 d.			1,2 M.	
«						mais 40 d.			mais 1,10	Diminuição
«		1				8			450.000	— —
«		1				11		N	— —	— —
8	1					16			500.000	Diminuição accentuada.
«	1					11			500.000	« «

«		1				2 m. 20 d.			600.000	[2]
«		1				5			300.000	— —
«		1				2 m.		N	1,2 M.	— —
8 (Total)	5 Verm.					5 m. 20 d.			3,1 M.	— —
9				3		2			600.000	— —
10			1	1		20	435		700.000	Diminuição
«				1		5	26		200.000	Diminuição
«				2		13	16		200.000	Diminuição

[1] Este augmento total de 550.000 em tres dias, sem a liminação de qualquer verme, confirmando os repetidos exames de fezes negativos, conservou-se durante 1 mez.

[2] O Indice de Hb. após baixar inicialmente foi augmentando até tornar o Indice de Saturação normal. O mesmo aconteceu na observação 5.

ces hematicos absolutamente não se modificaram. A ausencia de reticulocytose, ou de outros phenomenos que indicassem uma regeneração sanguinea, está perfeitamente de accôrdo com a persistencia dos caracteres degenerados do globulo vermelho. Entretanto, apezar da ausencia de uma regeneração, verifica-se um augmento de 2,45 M. destas cellulas por mmc. A taxa de hemoglobina, em virtude deste augmento de globulos, subiu tambem, porém de modo extremamente lento, elevando-se em média por dia de 0.15 %. O ganho diario de Hb. no sangue peripherico, mesmo em periodos de augmento rapido dos globulos, está longe de attingir as cifras provocadas pela administração de ferro (1,7 % diario, no primeiro periodo de regeneração).

A comprehensão do phenomeno em toda sua extensão, requer um estudo detalhado de cada caso em particular, o que passamos a fazer no quadro 3. A interpretação dos dados vistos nos quadros 2 e 3, não differe daquella por nós publicada em trabalho anterior, em casos nos quaes os vermifugos foram administrados conjunctamente ao tratamento marcial, já no segundo periodo de regeneração, isto é, naquelle periodo em que o aspecto do sangue é estacionario ou modifica-se muito lentamente. Podemos resumir a interpretação geral deste phenomeno da seguinte maneira:

1)—A acção dos vermifugos sobre o sangue é inconstante, podendo mesmo faltar.

2)—Quando esta acção se faz sentir, ella mostra-se independente do tempo de observação, do numero de vermes eliminados ou mesmo da presença destes (obs. 3). Não é especifica a determinado vermifugo, pois observou-se este phenomeno com o tetrachloreto e thymol; quanto ao chenopodio e naphtol beta, se alguma acção existe, ella é certamente muito inferior a das substancias antes mencionadas.

3)—As modificações sanguineas caracterisam-se essencialmente por um augmento do numero de hematias (Ver resultado médio do quadro 2). Os indices de Vol. e de Hb. soffrem inicialmente uma diminuição por vezes accentuada, porém passageira. Observa-se em seguida, um augmento do Ind. Hb., que levará á saturação os microcytos existentes, se prolongarmos sufficientemente o tempo de observação (Obs. 5 e 6), pois que o Ind. Vol. permanece estacionario.

4)—O augmento do numero de hematias verificado não deve ser interpretado como uma verdadeira regeneração sanguinea, porque é sempre acompanhado pela ausencia de uma reticulocytose, pela persistencia dos indices hematicos degenerados, e

principalmente por uma degeneração crescente das hematias existentes, evidenciada pelo methodo de resistencia globular (notavel augmento da resistencia).

5)—A acção verificada parece depender da absorpção do medicamento, tal a rapidez com que foi observada em alguns casos, chegando mesmo a ser constatada 24 horas depois da administração do vermicida (Obs. 3).

Como citamos acima, o augmento dos globulos e da taxa de Hb. deve ser considerados como um phenomeno antes degenerativo que regenerativo. Nas obs. 5 e 6, a resistencia das hematias á soluções chloro--sodicas, mostrou um grande augmento de resistencia após a administração dos vermifugos. Assim, na obs. 5, 35 % da Hb. era diffundida na sol. 3,6 °/°° e 35 % na sol. 2,8 °/°°, sendo a resistencia maxima em 18 °/°°. Este resultado, que já demonstra um grande augmento da resistencia (já haviam sido administrados vermifugos), foi modificado, 2 mezes após, para um quadro denotando ainda uma maior resistencia (48 % era hemolysado em 2,8 °/°°, sendo a resistencia maxima em 1,2 °/°°). Na obs. 6, 20 % era hemolysado em 3,6 °/°°, 30 % em 2,8 °/°°, sendo a resistencia maxima 1,6 °/°°. Após mais 3 mezes de observação verificou-se que 50 % hemolysava-se em 2,8 °/°°, sendo a resistencia maxima egual a 1 °/°°.

O aspecto clinico destes doentes, e as perturbações subjectivas por elles externadas, são factos interessantes a serem considerados. Verifica-se que o augmento da taxa de Hb. traz uma melhora insignificante a estes individuos, que se apresentam menos abatidos, conservando entretanto, a côr amarella citrina commummente encontrada nesta doença. Um facto pela sua importancia deve ser aqui mais uma vez mencionado: com a mesma taxa de Hb., digamos para exemplificar, com 50 % de Hb., o aspecto dos doentes póde ser inteiramente diverso. Assim com o tratamento marcial, quando as cifras sanguineas vão crescendo, ao passar por este nivel (50 % de Hb.), todos os principaes symptomas da doença desapparecem ou acham-se muitissimo attenuados, e ao contrario, com a administração dos vermifugos, nesta mesma taxa de Hb. verifica-se sómente uma melhora insignificante, conservando o doente o aspecto geral observado nos casos adeantados de anemia. Agora, depois das cifras sanguineas alcançarem com o tratamento marcial 70 ou 80 % de Hb., se suspendermos este tratamento, e collocarmos o doente em dieta defficiente, observamos sempre uma regressão sanguinea, verificando-se então que ao attingir a taxa de Hb. 50 % a grande maioria dos symptomas já se encontram presentes de modo bastante accentuado. Assim, «grosso modo», poderemos affirmar que a intensidade dos symptomas depende da taxa de Hb. (uma anemia de 70 %, seja qual

a condição do doente, é sempre muito menos grave que uma anemia de 30 %), porém, para um grau de anemia identico (segundo a taxa de Hb.), devemos levar em consideração: o estado de regeneração marcial, a pseudo-regeneração pelos vermifugos, a degeneração provocada pelos helminthos e por uma dieta defficiente. Como já uma vez informamos, a qualidade da hematia é o principal factor que determina a gravidade dos symptomas, explicando-se assim os diversos factos acima descriptos.

O aspecto morphologico do sangue tambem demonstra ausencia de phenomenos verdadeiramente regenerativos. A reticulose nunca foi observada, notando-se sómente 2 a 3 % destas cellulas, tal como se verifica nos casos sem tratamentos. Anisocytose, poikylocytose e a intensa oligochromemia persistem durante todo o tempo da cura pelos vermifugos. Observa-se ainda a ausencia de polychromatophylia, normoblastos e hematias com restos nucleares.

Regeneração sanguinea provocada pela administração de ferro, após a applicação dos medicamentos vermicidas: —

No quadro 4 acham-se os resultados obtidos em 7 casos. Em dois (obs. 2 e 3), a regeneração processou-se de modo commum, e nos outros

Quadro 4

Obs.	Edade	ANTES DO TRATAMENTO					Dias de tratamento	DEPOIS DO TRATAMENTO					Reticulose maxima o/o	Ganho diario de Hb o/o
				INDICES						INDICES				
		Ht. mmc.	Hb o/o	Volume uc.	Hemoglobina yy.	Saturação o/o		Ht. mmc.	Hb o/o	Volume uc.	Hemoglobina yy.	Saturação o/o		
1	15	3,81	43		15,5		28	5,41	87		22,2		10 no 8º. d.	1,57
2	42	2,37	23		13,1		41	3,92	73		25			1,22
3	47	3,75	35	56	12,8	23	66	5,58	100	82	24,8	30		
5	6	5,45	72	62	18,2	29	61	4,95	82	77	22,8	30		0,16
6	4	4,88	66	64	18,6	29	15	5,23	81	69	21,4	31		1,00
7	20	5,07	50	53	13,6	25	39	5,55	89	81	22,2	28		1,00
8	8	5,50	63	65	15,8	24	35	4,95	82	77	22,8	30		0,54
Media		4,40	50	60	15,4	26	41	5,15	85	77	23	30		0,92

a marcha da regeneração foi identica á observada naquelles casos referidos em trabalho anterior, que apresentavam antes do tratamento um elevado numero de hematias. Já descrevemos anteriormente (2) os quatro typos de regeneração encontrados no tratamento da anemia ancylostomotica pelos saes de ferro, estando a maioria dos casos presentes, enquadrados no quarto typo, caracterisado pela ascenção lenta dos indices hema-

ticos. Em alguns casos, o augmento do numero de globulos verificado no final do tratamento é insignificante, principalmente se levarmos em consideração o grande augmento da taxa de Hb. Em um caso (obs. 5), verificou-se mesmo uma diminuição do numero de globulos acompanhada de augmento da taxa de Hb.

Como já fôra concluido anteriormente, podemos interpretar que o facto essencial no tratamento marcial é a néo-formação de hematias com caracteres normaes (indices hematicos normaes). Na maioria dos casos estudados, não obtivemos uma completa normalisação destes indices, em virtude do longo tempo para isso necessario, havendo terminado as observações quando o Ind. de Hb. alcançava 21 a 23 yy. Como se observa sempre neste typo de regeneração, a reticulose e o ganho diario em Hb., mantiveram-se em todos os casos apreciavelmente baixos.

No graphico 2 póde-se vêr claramente o aspecto das curvas hematicas no periodo de administração dos vermifugos e na subsequente applicação do tratamento marcial (cujo inicio está assignalado pela setta).

Na obs. 7, experimentamos administrar ao doente uma dieta preparada com sal de cozinha misturado a sulphato ferroso ammoniacal (10 %). Após 24 dias de tratamento, verificamos um effeito que de modo algum póde ser comparado com aquelle provocado pela mesma dóse do sal quando administrado oralmente em capsulas. Entretanto, considerando a reticulose maxima observada (17 % no 13º dia de tratamento), o augmento de 14 % da taxa de Hb., como tambem a ligeira melhora apresentada pelo doente, devemos interpretar este resultado como animador para novas pesquizas.

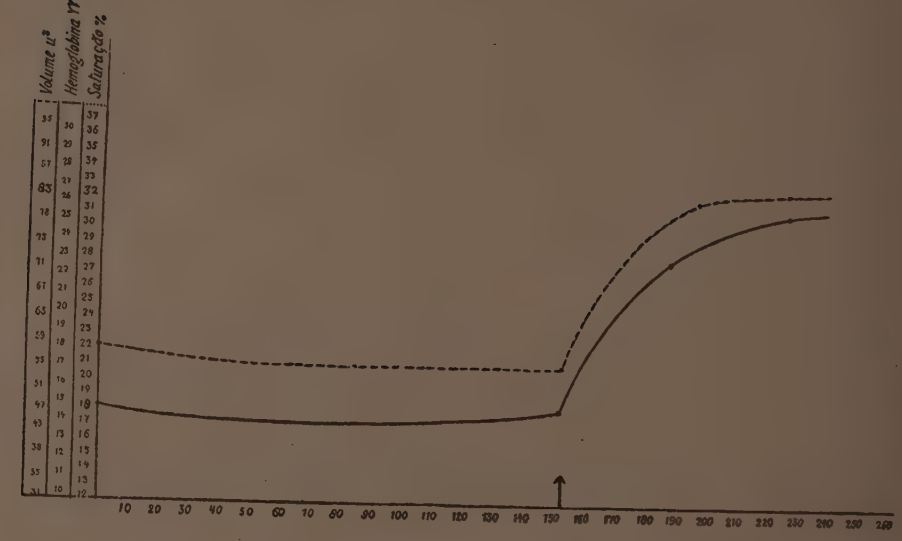
Na obs. 3, verificou-se qual a dóse minima de ferro reduzido efficiente para adulto. As dóses de 16 até 240 mgrs. diarias mostraram-se ineffícientes, emquanto que a dóse de 0,5 gr. diaria provocou intensa regeneração sanguinea.

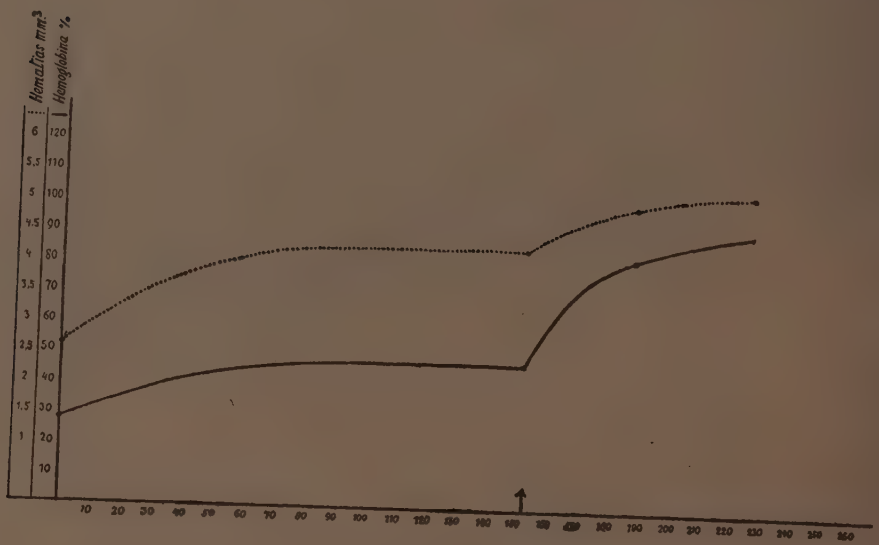
Apezar de desnecessario, em virtude da constancia e intensidade da regeneração sanguinea provocada pelo ferro, pesquizamos (Obs. 2) uma possivel acceleração do processo, com a administração conjuncta de acido chlorhydrico e ferro. Não constatamos nenhuma acção auxiliar deste acido.

Processo anemiante

Em alguns casos, procuramos verificar qual a influencia de diversos factores, principalmente os factores dieteticos, sobre a marcha da anemia.

Na obs. 1, após applicação de vermifugos, conservamos o doente em uma dieta rica em ferro durante 1 mez. O resultado observado (augmento do Ind. Hb. e da taxa deste pigmento), provavelmente deverá ser interpretado como uma acção longinqua dos vermifugos, e não como uma acção


Volume u³
Hemoglobina %
Saturação %


Hematias mm³
Hemoglobina %

Graphico 2

immediata da dieta. O facto observado neste caso, tambem o foi nas obs. 5 e 6, nas quaes notou-se um augmento do Ind. de Hb. até a saturação das hematias, isto é, um augmento do Ind. Hb. com a permanencia do pequeno volume da hematia.

Na obs. 2, após a eliminação completa dos helminthos, installou-se um quadro de polynevrite typica do Beri-beri. A administração de uma dieta rica em Vit. B melhorou e depois curou esta doença. Durante 4 mezes não se observou nenhuma perturbação sanguinea, servindo este caso como contra prova daquelles em que se verificou o processo anemiante pela manutenção dos helminthos parasitas.

Na obs. 3, logo após á admissão do doente, verificou-se em 10 dias uma queda de 10 % na taxa de Hb. Longo tempo (4 mezes) permaneceu o aspecto do sangue estacionario, apezar da administração de dóses pequenas de ferro reduzido, que se mostravam inefficazes para a regeneração. Após dóse efficiente, a Hb. alcançou 59 %; em seguida, com suspensão da medicação marcial e a administração de uma dieta pobre em ferro, a regressão sanguinea se fez muito lentamente, só tendo voltado ás cifras anteriores ao tratamento, depois de 8 mezes e 20 dias. De inicio esta regressão não se processou, verificando-se a permanencia do aspecto sanguineo durante 2 mezes e 10 dias, depois do que, as cifras hematicas foram progressivamente se abaixando, com uma degeneração ainda mais intensa do Ind. Hb.

Na obs. 4, a administração durante 1 mez de uma dieta pobre em ferro não modificou o aspecto sanguineo, e uma dieta rica em Vit. B, durante 1 mez e dez dias, produziu uma alteração leve no numero de hematias.

Na obs. 7, com uma dieta commum, verificou-se que o aspecto do sangue, após ligeira regeneração sanguinea provocada por uma curta administração de ferro (taxa de Hb. de 22 a 36 %), regrediu em 1 mez ao estado anterior á medicação.

Podemos assim resumir estes resultados: a) — Alguns casos mostram uma constancia de aspecto sanguineo, por tempo mais ou menos longo (2 a 3 mezes), independente de qualquer tratamento: b) — De modo seguro não é demonstrada uma acção sobre o sangue de uma dieta rica em ferro (obs. 1) ou em Vit. B. (obs. 4); c)— A regressão sanguinea é tanto mais rapida quanto mais baixa é a taxa de Hb., sendo que nas taxas altas, a regressão ao estado anterior ao tratamento marcial póde ser extraordinariamente lenta (perto de 9 mezes na obs. 3). O indice hematico mais attingido no processo regressivo foi, nestes casos, o Ind. Hb.

A pesquiza de sangue nas fezes, pelo methodo de Weber, deu resultados negativos apezar da presença de helminthos predadores, nas obs. 5 e 6.

Na obs. 4, verificamos a eliminação de acido urico na urina durante 25 dias, sem administração de qualquer medicamento. O resultado foi de 0,27 gr. como média diaria. A observação posterior desta doente foi impossivel, por isso, assignalamos aqui simplesmente este resultado isolado.

No ponto de vista clinico, as pesquizas aqui apresentadas resaltaram um dos symptomas da doença—a coloração da pelle. Como dissemos atraz, alguns symptomas diminuem de intensidade após a elevação da taxa de Hb. provocada pela administração dos vermifugos; entretanto, tal não acontece com a coloração da pelle. Com a administração de ferro, nós haviamos observado uma rapida recoloração do tegumento, quando a taxa de Hb. alcançava 40 a 50 %, portanto este symptoma parece depender do aspecto degenerado do sangue circulante, e não da quantidade de Hb. Isto é, a coloração amarella citrina observada nos casos graves de anemia, parece ser devida a hypochromia das hematias circulantes, aliás nós já referimos antes, que esta degeneração das hematias parece determinar a maioria dos symptomas da doença.

DISCUSSÃO

Alguns resultados do presente trabalho são simples confirmações de factos já interpretados e discutidos em trabalho anterior, onde fazemos a exposição dos resultados de estudos sobre os phenomenos regenerativos e degenerativos da anemia ancylostomotica (2). Recapitularemos rapidamente a seguir, estas confirmações.

As caracteristicas da anemia nas phases extremas, mostraram-se as mesmas que as anteriormente descriptas. A marcha da anemia observada em alguns casos, tambem não apresentou nenhum facto differente daquelles anteriormente assignalados. Verificou-se assim que a quéda das cifras hematicas se dá tanto mais facilmente quanto mais baixa estiver a cifra de hematias, que a alteração fundamental se verifica na quéda dos indices hematicos, principalmente no Ind. de Hb., que nos quadros anemicos já em phase adeantada, póde-se observar um quadro hematico estacionario por longo tempo, que dietas ricas em ferro ou em Vit. B. não impedem a quéda das cifras hematicas quando a regressão se inicia em um nivel abaixo do normal. Confirmamos ainda que a pesquiza de sangue nas fezes póde ser negativa, apezar da existencia de numerosos helminthos no intestino.

A regeneração hematica obtida com a administração de ferro, após a completa eliminação dos helminthos parasitos, mostrou-se com as mesmas caracteristicas geraes que a regeneração hematica provocada com a mesma substancia na presença de numerosos helminthos activos no intestino humano. Na maioria dos casos, o numero de hematias anterior ao tra-

tamento marcial era elevado, comportando-se então as curvas de regeneração, como nos casos que observamos anteriormente, cuja cifra de hematias por mmc. era tambem elevada. A reticulose foi sempre pequena e a ascenção dos indices hematicos, algumas vezes, bastante lenta.

Em alguns casos, observamos no final do tratamento o mesmo numero de hematias observado inicialmente, processando-se então, sómente uma regeneração qualitativa das hematias. Este facto tambem demonstra a existencia de uma destruição hematica concomitante á néo-formação regenerativa. Já referimos que a regeneração hematica obtida por alguns autores, com a prévia eliminação dos helminthos, tem o mesmo aspecto geral que aquella que obtivemos independente desta eliminação. Os resultados aqui apresentados podem servir de contra prova, pois a regeneração apresentou-se semelhante ás observadas anteriormente, o que vem demonstrar ainda de um outro modo, o papel nullo da infestação helminthica nos phenomenos regenerativos do sangue, provocados com a administração de ferro.

Procurando a dóse minima efficiente, chegamos a obter bons resultados com 0,5 gr. de ferro reduzido em um individuo adulto. A administração de uma dieta com sal de cozinha misturado ao sulphato ferroso ammoniacal, provocou uma regeneração parcial do sangue. Se bem que esta prova não mostrasse um resultado definitivo, a reticulose maxima observada (17 %), e a melhora do doente, fazem acreditar na possibilidade do emprego deste methodo, quando applicado de modo conveniente na prophylaxia da doença.

Aspectos verificados no quadro hematico após administração de vermifugos.

Na verdade, o facto que aqui iniciaremos a discutir, nada tem a ver com a anemia ora em estudo ou com a directa actividade dos helminthos parasitas, porque verificamos que as modificações sanguineas operadas após administração de vermifugos, não têm relação com a desinfestação helminthica, pois é simplesmente o resultado da assimilação das substancias vermicidas e de sua acção posterior na economia do organismo doente. O augmento simples de hematias observado, tambem já o fôra antes, naquelles casos em que administravamos o ferro anteriormente á medicação vermifuga. Queremos aqui relacionar certos factos entre si, e tambem relacional-os com o facto aqui estudado; e para isso, teremos que começar descrevendo algumas verificações alheias á Ancylostomose.

Antigamente os unicos orgãos considerados importantes no metabolismo dos elementos hematicos pertencentes á serie vermelha, eram a medulla ossea e o baço. Depois dos estudos de Whipple, viu-se a interferencia e mesmo a relação directa de outros orgãos como os rins e principalmente o figado, nos processos de formação e destruição sanguinea. Este ultimo

orgão não só interfere no metabolismo sanguineo pela funcção de cellulas do systema reticulo-endothelial (cellulas de Kupffer) na formação da bile, como tambem ainda pela elaboração e armazenamento de muitas das substancias ou factores hemocyto-formadores. A importancia deste orgão para o metabolismo sanguineo está evidenciada nas seguintes experiencias: a ablação completa do figado em rã provoca uma anemia, semelhante á anemia perniciosa humana; na anemia perniciosa, ou nas anemias experimentaes por hemorrhagias, a administração de figado é sufficiente para provocar uma rapida e completa normalisação sanguinea.

Algumas relações já foram assignaladas entre lesões hepaticas e o metabolismo de algumas substancias essenciaes á formação hematica. Raposo (3), em artigo sobre o systema reticulo-endothelial, diz:

> «Relativamente ao figado ha uma experiencia de Eppinger, muito significativa: se a injecção intravenosa de ferro é antecipada de injecção de alcool na veia porta, e se as cellulas epitheliaes hepaticas são lesadas, por este processo ou por leve envenenamento pelo phosphoro, o ferro accumula-se não só nas cellulas de Kupffer mas igualmente nas cellulas glandulares. Isto é, estes elementos não fixam grandes quantidades de ferro senão quando lesados e depois das cellulas de Kupffer».

Quanto ao metabolismo do pigmento biliar, diz este mesmo autor:

> «Das cellulas de Kupffer, o pigmento biliar passaria ás cellulas hepaticas propriamente ditas, que o eliminariam atravéz os canaliculos biliares. Passar-se-hia aqui em relação ao pigmento biliar, alguma coisa de semelhante ao que referimos nas experiencias de Eppinger: apparecimento do ferro em primeiro lugar nas cellulas de Kupffer e só depois nas glandulares».

Estes factos e ainda varios outros, demonstram cabalmente a participação directa das funcções hepaticas no metabolismo hematico. Nós queremos focalisar a seguir certas lesões hepaticas provocadas por algumas substancias, e as modificações do quadro hematico presentes nestes casos.

Intoxicação pelo chloroformio: —Numerosos autores (Howland, Muskens (1), Whipple e Sperry (5), Stiles e Mc Donald, Ostertag, etc.) verificaram que o chloroformio além de uma certa dóse é um veneno violento, principalmente para as cellulas hepaticas. Tanto em homem como em numerosos outros mammiferos (coelho, cobaya, rato, gato e cão) ou mesmo em aves (pombo), provoca esta substancia uma lesão hepatica de caracteristi-

cas morphologicas mais ou menos constantes. Trata-se de uma necrose hepatica central, isto é, uma necrose das cellulas hepaticas que ficam em torno da venula central do lobulo. Tal necrose abrange em alguns casos quasi todas as cellulas lobulares, pois, a não ser uma ou duas camadas destas cellulas em volta dos espaços porta, todas as outras apresentam-se necrosadas. Outras lesões, como echymoses e hemorrhagias peritoneaes e degeneração gorda das pancreas, rins e coração, são encontrados em grau moderado. Mesmo em toda anesthesia leve, estas lesões hepaticas são verificadas em reduzida extensão, desapparecendo alguns dias após, em virtude de uma activa regeneração mytotica das cellulas nobres do parenchyma, que provocam assim uma completa e rapida recomposição do orgão.

Intoxicação pelo phosphoro:—A principal alteração morphologica é observada no figado, onde encontra-se uma degeneração gordurosa na peripheria dos lobulos. O aspecto geral desse orgão approxima-se daquelle verificado na atrophia amarella aguda, entretanto, microscopicamente della se differencia pelas gottas de gordura mais volumosas. Tambem degenerações gordurosas discretas são observadas no pancreas, coração, rins, glandulas e musculatura intestinaes, dos vasos e ainda dos musculos do tronco. Nos casos de intoxicação humana aguda, a morte sobrevem logo nos primeiros dias, sendo extremamente raros os casos que resistem até o 10º ou 14º dia.

Intoxicação pelo tetrachloreto de carbono:—As intoxicações por esta substancia foram verificadas no homem e em outros mammiferos. Foi feito um estudo minucioso em cães por Gradner e collaboradores (16), que verificaram lesões hepaticas mesmo após 12 horas da administração da droga. Estas lesões são semelhantes áquellas observadas na intoxicação chloroformica, isto é, consistem em uma necrose central das cellulas lobulares. Estes autores ainda verificaram que outras lesões além das hepaticas, podem apparecer de maneira inconstante, e tambem que a regeneração hepatica iniciando-se após tres ou quatro dias da administração, ainda não é completa depois de 5 semanas. Meyer e Pessôa (7) verificaram que a gravidade das lesões, varia em relação inversa a edade do animal, e que o mechanismo de acção da substancia é o mesmo que o do chloroformio.

Os estudos de Minot e Cutler (8), e posteriormente de Minot (9), vieram esclarecer o mechanismo intimo da intoxicação. Estes autores verificaram que a lesão hepatica traria, por uma hypofuncção desse orgão, uma perturbação em um outro orgão (provavelmente parathyroide) regulador do metabolismo da guanidina. Esta perturbação traria uma menor eliminação dessa substancia, o que resultaria em uma hyperguanidinemia. A hyperguanidinemia assim provocada ou uma intoxicação aguda pela guanidina, se traduzem por uma maior concentração de acido lactico no sangue e uma

consequente eliminação exaggerada pela urina. Essa perda de acido lactico é uma séria drenagem de hydratos de carbono, o que provoca uma hypoglycemia aguda seguida de morte. Estes autores tambem verificaram que a administração de calcio, impedindo a accumulação de acido lactico no sangue e apressando a glycogenolysis no figado, e assim evitando a hypoglycemia, impede a morte dos animaes intoxicados.

Intoxicação pelo thymol:—Os estudos sobre a intoxicação por esta substancia não são numerosos e detalhados. Ostwald (10) dá a seguinte descripção summaria do aspecto anatomo-pathologico:

> «Innerlich in kleinen Gaben laengere Zeit gereicht, bewirkt es beim Kaninchen, gleich dem Benzol und Phenol, Leberverfettung und Nierenlaesionen».

Vemos que aqui tambem o aspecto anatomo-pathologico da intoxicação é analogo aos descriptos acima, relativos a outros venenos.

Além destas substancias que particularmente focalisamos, numerosas outras têm uma acção cujo mechanismo é inteiramente comparavel ao descripto acima. Sobre as necroses agudas hepaticas, provocadas pelo chloroformio e tetrachloreto de carbono, Wells (11) diz:

> «In the acute degeneration and necrosis of the liver caused by chloroform, carbone tetrachloride and other halogen derivatives of the aliphatic hydrocarbons we find autolysis or solution of the structural elements of the liver, blood and urine. *These halogen poisons are characterized by their specific effect on the liver,* the other organs of the body being practically unaffected by them. Moreover, within the liver itself, only *the hepatic cells proper* are injured, the epithelium of the bile-ducts and bile-ducts and the stroma cells being little if at all affected. The action of chloroform, carbon tetrachloride and other halogens on the liver is produced by the hydrochloric acid formed within the liver cells. Such poisons are specially likely to attack fatty livers, presumably because the fat-soluble poisons accumulate in greater quantity in such livers, these poisons act by interfering with the oxidation-enzymes of the liver cells, leaving the autolytic enzymes and the lipase free to digest the liver cells and to form fat. Any poison which causes severe injury of the liver cells without at the same time destroying the autolytic enzymes so that the liver cells die and undergo rapid autolysis, may produce a condition similar to acute yellow atrophy of the liver. Amongst such poisons may be metioned phosphorus, arsenic (salvarsan), the nitro-

phenols (picric acid), phenyleincchonic acid (atophan), trinitrotoluene, dinitro benzene and other aromatic compounds containing the benzene ring».

Dahi concluiremos que um grupo de numerosas substancias tem a propriedade commum de provocar no homem, quando administradas em determinadas dóses, uma lesão especifica aguda das cellulas nobres do figado. Esta lesão póde morphologicamente se apresentar como uma necrose ou como uma degeneração gordurosa intensa, sendo a caracteristica essencial da lesão, não só a sua especificidade á cellula hepatica como tambem o seu caracter agudo. Alliadas a este grupo de substancias, existem entidades morbidas cujo aspecto anatomo-pathologico muito se assemelha a este já descripto. Queremos nos referir á atrophia amarella aguda do figado, (doença de etiologia variada) e a febre amarella. Esta ultima molestia tem sido muitas vezes confundida com casos de intoxicação phosphorada, como se deprehende dos trabalhos de Cazanove e Robert (12) e de Strathairn (13) A lesão hepatica é uma das lesões mais salientes na febre amarella, e grande parte da symptomatologia dessa doença deve ser imputada simplesmente á uma hypofuncção hepatica. A importancia dessa lesão resalta no quadro anatomo-pathologico dessa doença, e após os trabalhos de Torres (14), que descreveu inclusões intra-nucleares nas cellulas hepaticas mesmo no inicio da doença, verificou-se que ella é uma das lesões mais precoces.

Focalisamos até aqui estas diversas intoxicações e doenças, insistindo na especificidade da lesão na cellula hepatica, para poder relacionar este facto com uma verificação hematologica de caracteristicas bem fixas, descriptas tambem nas diversas condições referidas.

Mesmo em tratados antigos de hematologia, encontram-se referencias á uma hyperglobulia na intoxicação de diversas substancias. No tratado de Bezançon & Labbé (15), de 1904, encontra-se o seguinte trecho:

«Intoxication phosphorée—C'est sans doute en concentrant le sangue par le moyen des vomissements abondants que l'intoxication phosphorée produit un hyperglobulie; en effet, l'hyperglobulie n'apparait que quand les vomissements se produisent. On a trouvé dans ces cas 6.800.000 (Badt), 5.150.000 (Grawitz) globulos rouges, et même plus encore (Taussig, V. Jaksch, Limbeck)».

Rieux (16) refere-se á hyperglobulias secundarias ligadas a intoxicações do sangue pelo oxydo de carbono, phosphoro e benzol.

Já Ferrata (17) colloca a hyperglobulia provocada pela intoxicação phosphorada, no grupo das hyperglobulias por néo-formação hema-

tica exagerada, baseado nos trabalhos de Aubertin, que verificou no coelho intoxicado por esta substancia uma hyperplasia medullar e uma transformação myeloide do baço. Cita tambem as hyperglobulias provocadas pelo arsenico, oxido de carbono, opotherapia medullar e hematica.

Tambem em uma anesthesia chloroformica prolongada, observamos em cães uma accentuada hyperglobulia, um a dois dias após a administração, ou mesmo algumas horas após o inicio da anesthesia.

Estudando o mechanismo da hyperglobulia produzida pelo cobalto e manganez, Underhill e collaboradores (18), verificaram os seguintes quadros hematicos:

	Ht. mmc.	Hb. grs.	Hemat. %	Ind.Vol. uc.	Ind.Hb. yy	Ind. Sat. %
Ratos normaes	8,3	14,3	49	60	17	30
Ratos (ad. cobalto)	12	21,5	75	61	16,8	29
Ratos (ad. cobalto e manganez)	10	17	61	60	17	20

Dahi póde-se concluir que o augmento de globulos, tal como nós verificamos com o tetrachloreto e o thymol na Ancylostomose, é simplesmente quantitativo, não havendo nenhuma modificação dos indices de volume, hemoglobina e saturação. Estes autores (19) verificaram além disso, que a hyperglobulia não é resultante de uma concentração sanguinea, mas sim um verdadeiro augmento de globulos. Fazendo determinações sobre o volume total de sangue, observaram que a quantidade total de plasma pouco varia, emquanto que a quantidade de globulos augmenta muito. Portanto, não se verifica uma permanencia numerica de hematias com uma diminuição da quantidade de plasma, mas sim o contrario, isto é, uma permanencia quantitativa do plasma e um augmento do numero de globulos.

A intoxicação pelo cobalto produz, segundo Mascherpa (20), graves lesões renaes. Não sabemos da existencia de uma lesão hepatica concomitante, entretanto, uma lesão simplesmente renal é tambem interpretavel por uma relação entre o rim e o metabolismo sanguineo, isto ainda de accôrdo com as classicas experiencias de Whipple, que verificou uma acção positiva de dieta constituida por rim, além da conhecida efficiencia da dieta hepatica.

Na febre amarella, Sodré e Couto (21) verificaram um augmento numerico de hematias, por vezes de grande intensidade. Estes autores interpretaram o facto por uma diminuição da destruição physiologica das hematias, acompanhada de uma néo-formação habitual. Lobo (22) confirma este facto dando para elle a mesma interpretação, e verificando ainda

em um caso, que o augmento de globulos póde não apparecer nos primeiros dias de doença, mas sobrevir nos dias seguintes.

As hyperglobulias assignaladas são verificadas sempre em casos de intoxicação, emquanto que o augmento de globulos por nós observado com a administração de tetrachloreto de carbono e thymol, se processa após administração de uma dóse medicamentosa, isto é, apparentemente inocua para o organismo humano. Entretanto, segundo as experiencias acima referidas sobre intoxicações em cães por esta substancia, póde apparecer mesmo com administração de pequenas dóses, uma necrose discreta e logo após uma prompta regeneração das cellulas hepaticas. Portanto, dever-se-ha admittir que mesmo na administração de dóses medicamentosas destes vermifugos, se verifica sempre uma lesão hepatica discreta e passageira, que entretanto tem, tal como acontece nos casos de intoxicação, uma repercussão sanguinea evidenciada por um augmento do numero de globulos.

Todos os factos aqui descriptos têm evidentemente muitos pontos de contacto e parecem mesmo constituir um phenomeno unico, que resumiremos a seguir de um modo geral.

Algumas substancias (chloroformio, tetrachloreto de carbono, thymol, benzol, arsenico, cobalto, phosphoro, quando administradas em fortes dóses, ou mesmo em dóses medicamentosas, provocam um augmento do numero de hematias (sem modificar os seus caracteres qualitativos) e lesões principalmente hepaticas (renal no cobalto), fazendo pensar em uma relação directa ou indirecta das cellulas hepaticas (talvez tambem das cellulas renaes) sobre a regulação hematica.

Qual será o mechanismo desta acção hepatica reguladora ? Evidentemente para isto elucidar, será indispensavel esclarecer em primeiro lugar qual o mechanismo da hyperglobulia. Pelos diversos auctores já assignalados, tres hypotheses foram aventadas:

a)—Existencia de uma regeneração hematica excessiva,
b)—Existencia de uma simples concentração sanguinea, por um extravasamento de plasma para fóra da circulação.
c)—Existencia de uma diminuição da destruição physiologica das hematias, e apezar disso, persistencia da néo-formação habitual.

Nas transcripções acima, podemos ver que estas tres hypotheses foram egualmente sustentadas pelos diversos autores. As nossas verificações não permittem nenhuma conclusão definitiva, entretanto, mostram de modo bastante claro a insufficiencia de uma destas hypotheses.

Nos exames que praticamos, nunca appareceram os signaes encontrados na regeneração hematica verdadeira. Assim, nunca verificamos um augmento apreciavel dos reticulocytos, nem um aspecto do esfregaço deno-

tando uma néo-formação intensa (polychromatophylia, hematias com restos nucleares, etc.). De outro lado, os indices hematicos permanecem inalterados por longos mezes, ou apresentam uma elevação verdadeiramente insignificante. O aspecto clinico do paciente é inteiramente diverso daquelle observado na verdadeira regeneração hematica provocada pelo ferro; os symptomas attenuam-se simplesmente, de modo quasi imperceptivel, emquanto que na regeneração marcial, elles desapparecem completamente após 1 ou 2 mezes de tratamento. Outro facto ainda que indica uma falsa regeneração nesta hyperglobulia, é a rapidez com que se verificou em alguns casos este augmento de globulos; assim, observamos 24 horas após a administração do tetrachloreto, um augmento da cifra de globulos de uma tal intensidade, incomparavel mesmo ás mais violentas regenerações marciaes em anemias hypochromicas, ou aquellas verificadas com a administração de figado na anemia perniciosa.

Tambem a dependencia do augmento de globulos á administração dos vermifugos, falla em disfavor de uma verdadeira néo-formação exaggerada por parte da medulla ossea, pois verificamos que com a administração de um vermifugo o numero de globulos se eleva até determinado nivel no qual estaciona; sendo então necessario uma outra dóse para se observar novamente uma outra elevação, seguida de um novo estacionamento neste nivel mais elevado. Ora, este aspecto não tem nada de commum com aquelle observado nas verdadeiras regenerações hematicas, onde a regeneração se não fôr sustentada constantemente por meio da administração do factor que a provoca, estaciona e logo em seguida volta rapidamente ao estado sanguineo primitivo.

Quanto á hypothese da diminuição de destruição globular, ella tem contra si alguns phenomenos que mostram uma correlação estreita entre a destruição e a formação sanguinea, denotando depender esta ultima da primeira; entretanto, isto não significa que neste caso particular de uma lesão hepatica aguda, esta correlação seja desfeita. Para a elucidação dessa hypothese, ou daquella que acredita em uma simples concentração sanguinea, pesquizas mais detalhadas são necessarias, principalmente aquellas que procurarão verificar o volume total do sangue, nos animaes intoxicados por estas drogas.

Portanto, se nem mesmo o mechanismo hematico deste phenomeno é conhecido, muito menos será a questão relativa á acção do figado na regulação sanguinea. Queremos lembrar que esta acção póde ser directamente propria ás cellulas hepaticas, ou indirectamente, por uma funcção secretora destas cellulas actuando em um outro orgão. Já citamos atraz a consideração feita por Minot, lembrando a acção das parathyroides no mechanismo da guanidinemia observada na intoxicação pelo tetrachloreto de

carbono. Tambem queremos focalizar a possivel acção da hypophyse neste phenomeno, pois que Moelig e Bates (23) verificaram em casos de polycythemia lesões hypophysarias, que interpretaram como o factor causal do phenomeno.

Vimos que a questão aqui tratada é inteiramente desconhecida em sua essencia, contribuindo provavelmente a sua elucidação, para um maior esclarecimento dos phenomenos relativos ao metabolismo hematico.

O principal facto aqui observado não tem importancia para a elucidação da pathogenia da anemia, pois é um caso banal de uma intoxicação leve por substancias venenosas. Entretanto, é um facto basico a ser considerado nas theorias pathogenicas, a verificação da ausencia de modificações hematicas imputaveis simplesmente á eliminação dos helminthos parasitos, porém não seria util que aqui voltassemos a insistir neste ponto, porque já nos referimos longamente em trabalhos anteriores, sobre a sua significação na pathogenia da anemia.

Sobre o ponto de vista therapeutico, isto é, quanto á melhora do doente, o augmento de globulos verificado na administração de vermifugos tem uma importancia secundaria. Nós já dissemos anteriormente que os symptomas da doença diminuem de maneira quasi imperceptivel após o augmento de hematias degeneradas, ao contrario acontecendo quando o augmento é proveniente do lançamento de hematias normaes na circulação. De combinação com o tratamento marcial, ou melhor após uma prévia medicação marcial intensa, a administração do tetrachloreto de carbono é aconselhavel, pela acção concomitante de desinfestação e de hyperglobulisação. E' necessario não esquecer que este augmento de hematias, deve ser interpretado antes como uma degeneração que como uma regeneração hematica, e como é um phenomeno pouco estudado, será bem possivel que a sua acção sobre o organismo, traga consequencias maleficas inapparentes para outros orgãos de economia.

SUMMARIO

Estudamos sob um ponto de vista hematologico, 10 casos puros de Ancylostomose, durante um largo tempo. Um dos doentes foi observado por mais de 2 annos, justificando esta larga observação a segurança que almejavamos alcançar de que a simples eliminação dos helminthos não trouxesse nenhuma modificação hematica, mesmo longinqua.

O estudo hematologico constou de 200 exames rotineiros (determinação do numero de globulos, da taxa de Hb., do hematocrito, e, em muitos

casos, da taxa dos reticulocytos e exame de esfregaços), praticados em todos os doentes, e de determinações da resistencia globular e outras pesquizas hematoolgicas praticadas em alguns delles.

A grande parte do estudo constou de uma minuciosa observação sanguinea e clinica dos casos, antes e após administração de vermifugos, até uma completa eliminação dos parasitos intestinaes. Procurou-se averiguar tambem, por meio da administração de diversas dietas, a influencia sobre o quadro hematico da dita eliminação combinada ao effeito de differentes factores nutritivos contidos nestas dietas. Procuramos verificar os phenomenos regenerativos com a administração de ferro, e tambem tivemos opportunidade de observar a marcha da anemia, e assim confirmar resultados que já publicamos.

Os resultados mostraram a importancia da absorpção dos medicamentos vermicidas empregados, e por isso focalizamos varios factos similares, procurando relacional-os com aquelle aqui verificado.

Discutimos a seguir o methodo therapeutico á luz dos resultados apresentados, e nos referimos á importancia destes na elucidação correcta de pathogenia da doença.

CONCLUSÕES

1)—Ao observarmos alguns doentes de Ancylostomose por largo tempo, após administração de alguns vermifugos (tetrachloreto de carbono e thymol), verificamos notaveis modificações no quadro hematico, ao lado de insignificantes melhoras dos symptomas da doença.

2)—Estas modificações hematicas constam essencialmente em um augmento simples do numero de hematias, isto é, um augmento que não é acompanhado de modificações qualitativas destas cellulas. Observou-se uma ausencia completa de signaes hematicos regenerativos, taes como um augmento da taxa dos reticulocytos, polychromatophylia intensa, hematias com restos nucleares, etc. Verificou-se que este augmento de globulos, é acompanhado por um augmento notavel da resistencia das hematias á soluções salinas hypotonicas, o que indica uma maior degeneração qualitativa do sangue, apezar do augmento numerico globular observado.

3)—Verificamos que a eliminação dos helminthos nada tem a ver com as modificações sanguineas acima descriptas, mas que estas modificações têm relação directa com as substancias empregadas como vermifugos, após a assimilação dellas pelo intestino.

4)—A acção aqui verificada após administração de tetrachloreto de carbono e de thymol, é analoga a de algumas outras substancias (chloroformio, phosphoro, benzol, etc.), que têm de commum provocarem

uma lesão especifica aguda das cellulas hepaticas. Considerações sobre este phenomeno levam a crêr em mais um possivel papel do figado na regularisação sanguinea, além das acções já conhecidas deste orgão sobre o metabolismo hematico.

5)—A administração de ferro, após a completa eliminação dos helminthos parasitas, provocou uma regeneração sanguinea, de aspecto geral comparavel aquelle que já haviamos verificado independentemente da dita eliminação.

6)—A ausencia de modificações sanguineas attribuiveis á eliminação dos parasitos intestinaes e a semelhança entre as regenerações sanguineas provocadas pelo ferro, tanto em presença dos helminthos no intestino como depois de prévia eliminação destes parasitos, são constatações muito importantes para a elucidação da pathogenia da anemia, e vêm confirmar a importancia essencial de uma carencia organica (carencia de ferro), na determinação da syndrome anemica e da doença.

PROTOCOLLOS

Obs. nº. 1

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
18 — 4 — 32	2,73	25	3,45					
7 — 5 — 32	3,30	28	3,85			12,6		15 — 4 — 32: Ex. fezes
14	3,42	27	3,7			11,7		Anc. ++
19	3,39	28	3,85			10,8		Ascaris: ++
28		30	4,15			11,4		Tric. ++
1 — 6 — 32		36	5					3 — 6 — 32:
11	3,96	33	4,55					R. Wassermann — Neg.
20		33	4,55			11,5		10 — 9 — 32: Ex. fezes
7 — 7 — 32	3,81	39	5,4					Anc. —
15		42	5,8			14,2		
19	3,81	43	5,9					
23	4,10	47	6,5			15,5		
28	4,59	61	8,4			15,9		
30		67	9,25			18,3		
3 — 8 — 32	4,53	68	9,4					
10	4,99	75	10,35			20,8		
16	5,41	87	12			20,7		
23	4,74?	86	11,9			22,2		
30	5,13	86	11,9	37	72	23,2	32	
6 — 9 — 32	5,33	85	11,7	36	81	22	30	
13	5,24	87	12	40	77	22,9	27	

Obs. nº. 2

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
1—6—32	2,09	22	2,7			12,9		4—6—32: Ex. fezes
17	2,36	19	2,5			10,6		Anc. +
22		19	2,5					24—6—32:
8—7—32	2,37	23	3,1			13,1		Anc. +
14	3,11	30	4			12,8		1—7—32: Pesq. hematozoarios
19	2,93	38	5,1			17,4		Neg.
23	2,97	46	6,2			20,8		Ex. fezes
28	3,47	58	7,8			22,5		Anc. +
3—8—32	3,74	66	8,8			23,5		8—7—32: Ex. fezes (concentração)
10	3,52	67	9			24,2		Anc. — Rarissimos ovos.
18	3,92	73	9,8			25		R. Weber — Neg.
26	3,78	68	9,1			24		Exame do frottis: Poikilocytose. Intensa oli-
5—9—32	4,11	73	10,1	31	75	24	33	gochromemia.
13	4,23	75	10,4			24,8		Não foram vistas hematias com restos nucle-
23	3,84	73	10,1	32	83	26,2	32	ares, polychromaticas ou parasitas.
30—11—32	4,20	74	10,2	32	76	24,2	32	6—8—32: R. Wassermann — Neg.
9—12—32	4,30	75	10,3	34	79	24	30	24—10—32: Ex. Radiologico
19	4,66	78	10,8	32	69	23,6	34	Augmento da area cardiaca.
30	4,86	83	11,5	36	74	23,8	32	Preponderancia electrica do ventriculo es-
19—1—33	4,81	78	10,8	34	71	22,5	32	querdo.
30	4,90	85	11,7	36	73	23,9	32,5	31—11—32: Ex. urina
15—2—33	5,09	89	12,3	42	82	24,2	29	Dens. — 1022
6—3—33	5,41	88	12,1	38,5	71	22,4	31,5	Albumina, glicose, pig. e acidos biliares-Neg.
27	5,02	77	10,6	36	72	21,2	29,5	25—11—32: Reacção de fixação do comple-
14—6—33	5,31	88	12,1	38	72	22,9	32	mento para doença de Chagas — Neg.
								9—12—32: Sente-se melhor, podendo se sustentar em pé com mais facilidade. Ainda caminha amparado.
								16—12—32: Anda já sosinho, porem com dificuldade.

Obs. nº. 3

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratario
30–8–32	3,25	39	5,3	18	56	13,4	29	31 — 8 — 32: — Ex. fezes
9—9—32	2,67	29	4	14	52	14,8	28	Tric. +
16	2,80	27	3,7	16	57	13,4	23	Anc. + +
23	3,05	28	3,8	16	53	12,6	24	29 — 11 — 32:
3–10–32	2,88	26	3,6	13	45	12,5	28	Tric. +
11	2,77	28	3,8	14	50	13,7	27	Anc. + +
18	2,89	28	3,8	13	45	13,2	29	13 — 11 — 33
25	2,68	28	3,8	16	60	14	24	Anc. + +
1–11 - 32	2,85	27	3,7	16	56	13	23	Tric. + +
9	3,24	33	4,6	17	53	14,2	27	29 — 11 - 33
17	2,83	32	4,4	15	53	15,6	29	Tric. + +
24	2,85	31	4,3	15	53	15	29	Anc. + +
1–12–32	2,90	30	4,1	14	48	14,1	29	38 — 12 — 33
12	3,04	30	4,1	16	53	13,7	26	Anc. —
23	3,15	30	4,1	15	48	13	27	22—12, 30—12 e 4—1—34 (por concentração)
30	3,15	32	4,4	19	60	13,9	23	Anc. —
9–1–33	2,83	24	3,3	15	53	11,7	22	14 — 4 — 34: — Radio e eletrocardiografia:
17	3,10	31	4,3	17	55	13,8	25	Aorta alongada. Augmento moderato e glo-
24	3,35	36	5	22	65	14,9	23	bal da area cardiaca.
7–2–33	4,19	48	6,6	26,5	63	15,7	25	Voltagem baixa das manifestações eletricas
16–2–33	4,66	59	8,1	30	64	17,4	27	ventriculares. Leve augmento do espaço p-r.
2–3–33	4,64	57	7,9	30	65	17	26	Exames de 7 a 11—8—34: -
27–4–33	4,34	52	7,2	28	65	16,7	26	Leucocytos — 6,250 e 5.400
1–6–33	3,95	42	5,8	23	58	14,7	25	Contagens especificas:
3	3,99							Neut. — 44 o/o 48 o/o
12	3,99	40	5,5	21	53	13,8	26	Linf. — 40 30
21–7–33	3,83	36	5	22	58	13,1	23	Eos. — 7,5 13,5
13–11–33	2,87	27	3,7	13	45	12,9	28,5	Mon. — 8 7
23	2,72	28	3,85	14	52	14,1	27,5	Bas. — 0,5 0,5
5–12–33	2,70	24	3,3	13	48	12,2	25	Ex. feitos entre 7 e 11—8—34
13	2,85	28	3,85	14,5	51	13,5	26,5	Vicosidade do sangue — 3
21	2,94	24	3,3	14	48	11,2	23,5	Tempo de coagulação — 6m.
2–1–34	3,20	25	3,45	16	50	10,8	21,5	Tempo de hemorragia — 2m. 30s.
9–3–34	3,83	29	4	17	45	10,5	23,5	Proteinas totaes — 7,8 o/o:
4–4–24	3,55	30	4,15	17	49	11,6	24	Seroalbuminas 4,7 o/o
14–5–34	3,60	30	4,15	17	47	11,5	24,5	Globulinas 3,7 o/o

15	3,65						
16	4,05						
17	4,01	34	4,7	18	45	11,7	26
18	4,21	36	5	20	48	11,9	25
24	4,07	34	4,7	18	44	11,5	26
14—6—34	4,18	34	4,7	18,5	43	11	25,5
15	4,11						
18	3,73	32	4,4	18	48	11,8	24
22	3,70	30	4,1	18	48	11,2	23
7—8—34	3,80	37	5,1	20	53	13,4	25,5
8	3,70	33	4,5	18	49	12,1	25
10	3,65	34	4,7	18	49	12,9	26
11	3,71	34	4,7	18	49	12,7	26
14	3,70	36	5	21	57	13,5	24
16	3,75	35	4,8	21	56	12,8	23
5—9—34	3,90	35	4,8	21	54	12,3	23
6	3,77	34	4.7	21	56	12,5	22
8	3,75	35	4,8	21	56	12,8	23
9	4,00	36	5	22	55	12,5	23
10	4,18	41	5,6	22	53	13,5	25,5
11	4,18	41				13,5	
12	4,50	43	5,9	22	49	13,1	27
13	4,62	47	6,5	25,5	55	14,1	25,5
15	4,98	53	7,3	28	56	14,7	26
20	4,80	53	7,3	32,5	68	15,2	22
5—10—34	5,40	75	0,3	39	72	19,2	26,5
24	5,25	91	12,5	42	80	24	30
14—11—34	5,58	100	13,8	46	82	24,8	30

Obs. no. 4

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglobina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
5—11—32	3,69	33	4,6	20	54	13	24	29—11—32: Ex. fezes
8	3,63	35	4,8	17?	47?	13,3	28?	Anc. + + +
17	3,67	35	4,8	20	54	13,1	24	Ascaris + + +
28	3,90	36	4,8	21	54	12,8	24	Tric. + +
9—12—32	3,80	37	5,0	20	53	13,4	25	
20	4,43	38	5,1	23	52	11,7	23	
14—1—33			5,2					

Obs. nº. 5

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-globina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
13—1—33	2,80	28	3,7	19 ?	68 ?	13,2	19,5 ?	16—1—33: Ex. fezes
17	2,95	28	3,7	15	51	12,5	25	Anc. + + +
19	2,84	28	3,7	16	56	13	23	Tric. + +
21	2,90	28	3,7	17	59	12,7	22	13—2—33: —
23	3,09	29	4,0	17	55	12,9	23	Anc. +
27	3,00	29	4,0	18	60	13,3	22	R. Weber — Neg.
1—2—33	3,48	31	4,3	19	55	12,3	23	8—3—33
7	3,62	31	4,3	20	55	11,9	21,5	Anc. +
11	3,50	33	4,55	22	63	13	21	Tric. +
15	3,95	33	4,55	20	51	11,5	23	R. Weber — Positiva.
18	4,28	34	4,7	22	51	11	21	29—4—33
25	4,29	35	4,8	21	49	11,2	23	Anc. +
6—3—33	4,27	39	5,4	24	56	12,6	22	Tric. +
22	4,97	40	5,5	25	50	11,1	22	R. Weber — Negativa.
7—4—33	5,41	44	6,1	29	54	11,3	21	24—5—33 - (Por concentração)
27	5,07	43	5,9	27	53	11,6	22	Anc. — Neg.
20—5—33	5,57	50	6,9	29	52	12,4	24	Tric. +
6—6—33	5,55	52	7,2	29,5	53	13	24,5	
7—7—33	5,66	62	8,55	31	55	15,1	27,5	
25	5,68	62	8,55	33	58	15	26	
18—8—33	5,64	66	9,1	33	58	16,1	27,5	
6—9—33	5,65	67	9,25	32	57	16,4	29	
12—10—33	5,62	75	10,35	34	61	18,4	30	
8—11—33	5,50	73	10,1	33	60	18,4	30,5	
[illegible]	5,52	73	10,1	34	61	18,3	30	
19—12—33	5,45	72	9,95	34	62	18,2	29	
19—2—34	4,95	82	11,3	38	77	22,8	30	

Obs. nº. 6

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
9—2—33	2,43	28	3,9	18	74	16	22	13—2—33 : — Ex. fezes.
13	2,09	26	3,6	15	72	17,2	24	Anc. + + +
16	2,07	23	3,2	14,5	70	15,5	22	Ascaris + +
21	2,67	30	4,1	17	64	15,4	24	R. Weber +
25	2,64	32	4,4	20	76	16,7	22	8—3—33 : —
6—3—33	3,10	33	4,55	20,5	66	14,7	22	Anc. + +
22	3,77	37	5,1	25	66	13,5	20,5	Ascaris + +
6—4—33	4,00	39	5,4	24	60	13,5	22,5	Anguillula +
27	4,38	45	6,2	26	59	14,1	24	R. Weber + + +
20—5—33	4,50	49	6,8	28	62	15,1	24	29—4—33 : —
19—6—33	5,00	59	8,1	30,5	61	16,2	26,5	Anc. + +
7—7—33	5,02	59	8,1	32	64	16,1	25	Ascaris + +
25	5,25	58	8,0	32,5	62	15,2	24,5	*Tric. + +
18—8—33	5,25	59	8,1	32	61	15,4	25	R. Weber. — Negat.
31	4,98	58	8,0	—	—	16	—	24—5—33
12—10—33	4,93	65	9,0	30	61	18,3	30	Anc. +
8—11—33	4,98	65	9	30	60	18,1	30	Anguillula +
28	4,88	66	9,1	31	64	18,6	29	11—7—33
5—12—33	5,27	74	10,2	34,5	65	19,4	29,5	Pesq. hematozoario — Neg.
9—12—33	4,80	76	10,5	33	69	21,9	32	17—7—33
12	5,23	81	11,2	36	69	21,4	31	Pesq. B. Koch — Neg.
18	5,20	81	11,2	34	65	21,6	33	7—11—33 : Ex. fezes
10—2—34	5,20	83	11,45	37	71	22	31	Anc. —

Obs. nº. 7

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
4—11—33	2,18	22	3	12	55	13,8	25	28 — 10 — 33: — Ex. radio e electrocardio-
11		24	3,3					graphico
20	2,60	33	4,55	14	54	17,5	32,5	Coração em gotta sem augmento apreciavel
28	3,50	36	5	21	59	14,3	24	da area.
28—12—33	2,34	26	3,6	12	51	15,4	30	Electrocardiogramma normal.
17—1—34		23	3,2					3 — 11 — 33: — Ex. fezes
9—3—34	3,57	32	4,4	16	45	12,3	27,5	Tric. +
5—4—34	3,88	36	5	20	51	12,9	25	Anc. + +
14—5—34	4,98	46	6,35	26	52	12,7	24,5	1 — 11 — 33: R. Stern (Syphilis)
15	5,00							Neg.
16	5,10							Pesq. hematozoario — Neg.
17	4,95							4 — 2 — 34: Ex. fezes
18	5,04							Anc. —
24—5—34	5,45	51	7	27	50	12,8	26	9 — 2 — 34 Ex. fez. (Concentração)
14—6—34	5,15	50	6,9	27	51	13,4	25,5	Anc. —
15	5,17							
18	5,00							
22	5,07	50	6,9	27	53	13,6	25,5	
14—7—34	5,60	78	10,7	41	73	19,2	27	
31	5,55	89	12,3	45	81	22,2	27,5	
25—8—34	5,55	98	13,5	44	80	24,4	28	

Obs. nº. 8

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
25—8—33	2,72	30	4,15	19	70	15,2	22	24—8—33: Ex. fezes
12—9—33	2,38	29	4	17	71	16,8	23,5	Tric. +
27	2,97	31	4,3	18	61	14,5	24	Anc. + + +
12—10—33	3,57	32	4,4	20	56	12,3	22	Pesq. hematozoario — Neg.
31	3,40	34	4,7	19	56	13,8	25	7—12—33:
17—11—33	3,30	36	5	18,5	56	15,1	27	Anc. + + +
27	3,30	36	5	20	61	15,1	25	Tric. +
6—12—33	3,40	36	5	20	59	14,7	25	8—3—34: Ex fez. (Concentração)
9	3,30	35	4,8	20	61	14,5	24	Anc. + +
27—2—34	4,10	46	6,35	24	59	15,5	26,5	18—5—34: Ex. fez. (Conc.)
5—3—34	4,40	47	6,5	26	59	14,8	25	Anc. —
5—4—34	4,35	48	6,6	27	62	15,2	24,5	
19—5—34	5,50	63	8,7	36	65	15,8	24	
12—6—34	4,95	77	10,6	39	79	21,4	27	
23	4,95	82	11,3	38	79	22,8	30	
3—7—34	5,00	85	11,7	38	76	23,4	31	
13	5,30	87	12	39	74	22,7	31	
31	5,03	89	12,3	41	82	24,5	30	

Obs. nº. 9

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
13—12—33	3,53	38	5,25	20	57	14,9	26	22—12—33: Ex. fezes
15—2—34	4,15	39	5,4	20	48	13	27	Anc. + + +
								Tric. +
								4—2—34:
								Anc. —
								6—2—37: Ex. fezes (concentração)
								Anc. —
								Tric. +

Obs. nº. 10

Data	Hematias mmc.	Hb o/o	Hb grammas	Hemato-crito o/o	Indice Volume uc.	Indice Hemoglo-bina yy	Indice Saturação o/o	Exame de laboratorio
29—12—33	2,18	29	4	15,5	71	18,4	26	30—12—33: Ex. fezes
18—1—34	2,80	32	4,4	15,5	55	15,7	28	Anc. + + +
23—1—34	3,01	32	4,4	14	47	14,6	31	Tric. +
5—2—34	3,24	32	4,4	16	49	13,6	27,5	1—1—34: Ex. urina
								Dens. — 1016
								Albumina, glicose — Neg.
								30—1—34:
								Radiographia e electrocardiographia
								Augmento moderado da area cardiaca. Bloqueio interventricular.
								4—2—34: Ex. fezes
								Tric. +
								Anc. —
								6—2—34: Ex. fezes (concentração)
								Anc. +
								Tric. +
								21—2—34:
								R. Stern (Syphilis) — Neg.

BIBLIOGRAPHIA

1) KOBAYASHI, T.—Sur les phénomènes régeneratifs des hématies dans les anemies de l'ankylostomiase. Le Sang, 1929, 3, 129.
2) CRUZ, W. O.—Pathogenia da anemia na Ancylostomose. II—Causas determinantes dos phenomenos regenerativos e degenerativos nessa anemia e contribuições para elucidar o seu mechanismo intimo. Mem. Inst. Osw. Cruz.—1934, 29, 263.
3) RAPOSO, L.—Systema reticulo-endotelial. Actualidades biologicas, vol. 6, pags. 251.
4) WELLS, H. G.—Chloroform necrosis of the liver. Arch. Int. Med., 1908, 1, 589.
5) WHIPPLE, G. H. & SPERRY, J.—Chloroform poisoning. Liver necrosis and repair. Johns Hopkins Hosp. Bull., 1909, 20, 278.
6) GARDNER, G., GROVE, R. GUSTAFSON, R., MAIRE E., THOMPSON M., WELLS, H., e LAMSON, P.—Studies on Pathological Histology of Experimental carbon tetrachloride poisoning. Johns Hopkins Hosp. Bull., 1925, 37, 107.
7) MEYER & PESSOA—A study on the toxicity of carbon tetrachloride. Am. J. Trop. Med., 1923, 3, 177.
8) MINOT G. & CUTLER—Guanidine retention and calcium reserve as antagonistic factors. J. Clin. Inv., 1928, 6, 369.
9) MINOT G.—Mechanism of hypoglycemia produced by guanidine and carbon tetrachloride poisoning; relief by calcium medication. J. Pharm. & Exp. Therap., 1931, 43, 295.
10) OSTWALD, A.—Chemische konstituition und Pharmacologische wirkung. Ed. de 1924, pags. 178.
11) WELLS—Chemical pathology, 5a. ed.
12) CAZANOVE F. & ROBERT L.—Empoisonnement par le phosphore et fièvre jaune. Bull. Soc. Path. Exot., 1932, 25, 853.
13) STRATHAIRN, G.—Acute phosphorus poisoning case reported as possible case of yellow fever. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 1928, 21, 491.
14) TORRES, M.—Oxychromatic degeneration («intranuclear inclusions») in yellow fever. Mem. Inst. Osw. Cruz, 1931, 25, 81.
15) BEZANÇON & LABBE'—Traité d'Hématologie, Ed. de 1904, pags. 334.
16) RIEUX, J.—Traité d'Hématologie clinique, Ed. de 1924, pags. 255.
17) FERRATA, A.—Le emopatie, 2a. ed., Vol. II, parte I, pags. 46.
18) UNTERHILL F., ORTEN J., MUGRAGE E., LEWIS R.—The effect of the prolonged feeding of a milk-iron-copper diet to rats. J. Biol. Chem., 1933, 99, 469.
19) Idem—Blood volume studies in cobalt polycythemia. J. Biol. Chem., 1933, 99, 457.
20) MASCHERPA P.—Le nefropatie da cobalto. Arch. Sc. Med., 1927, 49, 325.
21) SODRE' A. & COUTO M.—Das gelbfieber.-Sp. Path. u. Therap. de Nothnagel, Vol. 5, pag. 186.
22) LOBO, A.—Etudes hématologiques dans la fièvre jaune. C. R. Soc. Biol., 1928, 100, 946.
23) MOEHLIG, R. & BATES, G.—Influence of pituitary gland on erythrocyte formation. Arch. Int. Med., 1933, 51, 207.

Pathogenesis of Anaemia in Hookworm Disease

III -- Hematic and organic modifications, induced by mere elimination of Anchylostoma and Necator, in individuals presenting intense anaemia.

by

W. O. CRUZ

In all cases of parasitism the animal organism is depredated either by a direct and constant action of the causal agent (and in such cases the cure of the disease always coincides with the disappearance of the parasite), or by lesions which, being conveyed by these agents, no longer decrease after the elimination of the parasite.

In the pathogenic interpretation of the anemic syndrome in anchylostomiasis one of the chief verifications, without any doubt, consists in knowing, whether the existing morbid state is induced by the direct action of the live agent or still persists after the disappearance of the parasite.

In anchylostomiasis no detailed investigation has been made in order to verify which are the modifications gone through by the organism liberated from the parasite; cure being obtained after the administration of various medicaments, at times of a very remarkable number of them, no verification has been performed in order to establish which of the substances employed are really active, for nobody doubted that the elimination of numberless worms was per force the only reason of the cure.

Notwithstanding this, many authors already insisted on the fact that after a mere elimination of the helminth, blood regeneration is not perceivable, or is very slight and slow. However, a definite documentation of this statement was not yet sought for, the investigators restricting themselves to informations about this fact in a superficial manner. Kobayashi (1) was the only one who carefully verified the persistence of the blood state after the cure with vermifuges; but as his observations were made only in 3 cases and were accompanied for 2 to 5 weeks (a very short period for a demonstrative documentation), we endeavoured to verify the same fact over a longer period and in a larger number of cases.

The importance of this study for the elucidation of the mechanism of the formation of anemia is so evident that it is a surprising thing that it has not already been investigated in detail and with the care required for fundamental observations.

OBSERVATIONS

We omit the description of the methods employed and of several other details in the cases studied, because we already have given informations of same in a previous paper (2).

INTERPRETATIONS

The characteristic features of anchylostomotic anemia have already been published by us (2). The verifications in the present cases, as seen from Table 1, agree with the results previously described. However, we

Table 1

Cases	Sex	Age	R. B. C. cmm.	Hb o/o	Hematokrit o/o	INDICES			Reticulocytes o/o	
						Volume uc.	Hb. yy.	Saturation o/o		
1	M	15	2.73	25			12.6		1.3	
2	M	42	2.09	22			12.9		1.2	
3	M	47	2.88	26	13	45	12.5	28	3	
»	«	«	2.70	24	13	48	12.2	25		
4	F	12	3.67	35	20	54	13.1	24		
5	F	6	2.95	28	15	51	12.5	25		
6	M	4	2.07	23	14	70	15.5	22		
7	M	20	2.18	22	12	55	13.8	25	1.2	
8	M	8	2.38	29	17	71	16.8	23		
9	M	5	3.53	38	20	57	14.9	26		
10	M	35	2.18	29	15	71	18.4	26		
Average			2.66	27.4	15.5	58	14.1	25	1.67	

noticed a slight increase of Vol. and Hb. indices, which leads us to consider the following data as the correct average of the hematic indices of this anemia:

Average of 35 cases

Ht. mmc.	Hb. %	Hemat. %	Ind. Vol.	Ind. Hb.	Ind. Sat.	Ret. %
2.50	23	14	56	13	23	2 to 3

The distribution of the anemia per age and sex also agrees with the results already presented. We notice its predilection for ages under 15 years and for males. Reticulosis in these cases was slight, oscillating around 2 %.

In Table 2 there are summarized the results obtained in 9 cases. The general average very fairly shows the essential hematic modification.

Table 2

Cases	PRIOR TO TREATMENT						Days of treatment	AFTER THE TREATMENT						VERMIFUGES					Daily Hb. increase o/o
		INDICES							INDICES										
	R. B. C. cmm.	Hb o/o	Volume uc.	Hb. yy.	Satura-tion o/o			R. B. C. cmm.	Hb o/o	Volume uc.	Hb. yy.	Satura-tion o/o		Chenopodi-um-ictra-chloride mixture	Tetrachlo-ride	Chenopo-dium	Thymol	Naftol beta	
1	2.73	25		12.6			93	3.81	43		15.5			7		1			0.19
2	2.09	22		12.9			68	2.37	23		13.1			3		1	3	1	0
3	2.87	27	45	12.9	28		8 months	3.71	34	49	12.9	26			1				0 03
5	2.95	28	51	12.5	25		10 "	5.62	75	61	18.4	30			11				0.14
6	2.07	23	70	15.5	22		5 "	5.00	59	61	16.2	26			7				0.24
7	2.34	26	51	15.4	30		6 "	5.07	50	53	13.6	25			1	2	3		0.13
8	2.83	29	71	16.8	23		8 "	5.50	63	65	15.8	24		2	3				0.14
9	3.53	38	57	14.9	26		63	4.15	39	48	13	27					3		0
10	2.18	29	71	18.4	26		38	3.24	32	49	13.6	28				1	3		0.08
Ave-rage	2.62	27.5	59	14,7	26		5 months	4.27	47.5	55	14.7	26.5				6			0.15

Table 3

Cases	VERMIFUGES					Number of days after the administration of vermifuges	Number of worms elim. after administration of vermifuges	Examination of the faeces for detection of ancylostoma eggs, made after admin. of vermi.	Increase of the number of R. B. C. per cmm.	Modifications of the indices of volume and Hb.
	Chenopodium-tetrachloride mixture	Tetrachloride	Chenopodium	Thymol	Naftol beta					
1	3					30	530		600.000	— —
»	3					30		N	500.000	— —
2	3		1			30		N	— —	— —
3					1	10			— —	— —
»				2		20			— —	— —
»				1		18		N	350.000	Decrease
»						more 2 m.		N	more 400.000	— —
»		1				24 hours			400 000	— —
»			1			more 2d.			more 150.000	— —
»						3			Decrease of 400.000	
5		2				14			— —	— —
»		1				3			500.000	— —
»		2				10			400.000	— —
2		2				30			1 M.	Decrease of the Hb. Ind.
»		2							— —	— —
»		1							— —	Slight increase
»		1				30		N	— —	— —
6		1				5			550.000	— —
»		3				40			1,35 M.	Decrease
»		1				20			400.000	— —
6		2				2 m. 20 d.		N	600.000	
7			1	3		2 m. 10 d.			1,2 M.	
»						more 40d.			more 1,10	Decrease
»		1				8			450.000	— —
»		1				11		N	— —	— —
8	1					16			500.000	Pronounced decrease
»	1					11			500.000	

«		1				2 m. 20 d.			600.000	[1]
«		1				5			300.000	— —
«		1				2 m.		N	1.2 M.	— —
8 (Total)	5 Verm.					5 m. 20 d.			3.1 M.	— —
9				3		2			600.000	— —
10			1	1		20	435		700.000	Decrease
«				1		5	26		200.000	Decrease
«				2		13	16		200.000	Decrease

[1] This total increase of 550.000 in 3 days, without the elimination of any worm, confirming the repeated negative examination of the faeces, remained constant for 1 month.

[2] The Hb. Ind., after lowering initially, was increased until the Sat. Ind. became normal. The same took place in Case 5.

It is to be seen that after a long observation period (5 months), the hematic indices are not at all modified. The absence of reticulocytosis or of other phenomena indicating blood regeneration agree perfectly with the persistence of the degenerative features of the red blood cell. Nevertheless, in spite of the absence of a real regeneration, an increase of 2.45 M. of these cells per cmm. is verified. Hb. rate, by virtue of this increase of cells, has also risen but in an extremely slow manner, the average of 0.15 % per diem. The daily increase of Hb. in peripheral blood, even during periods of rapid increase of red cells, is very far from attaining the figures induced by iron administration (1.7 % per day, during the 1st regenerative period).

In order to understand the phenomenon in its whole extent, a detailed study in every particular case is required, which we pass on to show in Table 3. The interpretation of the data seen in Tables 2 and 3 does not differ from that published by us in a previous paper, in the cases in which vermifuges were administered, together with martial treatment, already during the period of regeneration, i. e. during that period when the blood aspect is stationary or very slowly modified. The general interpretation of this phenomenon may be summarized as follows:

1) The action of vermifuges upon blood is inconstant and may even fail.

2) When this action is noticeable, it proves to be independent of the observation period, of the number of eliminated worms or even of their presence (Case 3). It is not specific of a determined vermifuge, for this phenomenon was observed employing tetrachloride and thymol; with regard to chenopodium and beta naphtol, if any action exists, it is certainly much weaker than that of the aforesaid substances.

3) The blood modifications are essentially characterized by a numeric increase of red cells (see average result of Table 2). Vol. and Hb. indices initially undergo a decrease, at times pronounced, but always transient. Afterwards, an increase of Hb. Ind. is observed which leads the existing microcytes to saturation, if we prolong the period of observation sufficiently (Cases 5 and 6), for the Vol. Ind. remains stationary.

4) The numeric increase of red cells should not be interpreted as a true blood regeneration, for it is always accompanied by lack of reticulocytosis, by persistence of degenerated hematic indices and mainly by an increasing degeneration of the existing red cells, brought into evidence by the method of globular resistance (remarkable increase of the resistance).

5) The verified action seems to depend upon absorption of the medicament, so great is the rapidity which was observed in some cases, going even so far as to be verified 24 hours after administration of the vermicide (Case 3).

As quoted above, the increase of red cells and of Hb. rate must be considered as a degenerative phenomenon rather than a regenerative one. In Cases 5 and 6, the resistance of red cells against sodiochloric solutions showed a great increase of resistance after administration of vermifuges. Thus, in Case 5,35 % of Hb. was diffused in a 3.6 °/°° solution and 35 % in a 2.8 °/°° solution, the maximum resistance being met with in a 1.8 °/°° solution. This result, which already demonstrates a great increase of resistance (vermifuges having already been administered), was modified 2 months later, so as to denote a still greater resistance (48 % were hemolyzed in a 2.8 °/°° solution, the maximum resistance being met with in 1.2 °/°°). In Case 6, 20 % were hemolyzed in 3.6 °/°°, 30 % in 2.8 °/°°, the maximum resistance being met with in 1.6 °/°°. After another 3 months of observation it was verified that 50 % were hemolyzed in 2.8 °/°°, the maximum resistance being equal to 1 °/°°.

The clinical aspect of these patients and the subjective disturbances complained of by them are facts interesting to be considered. It is verified that the increase of Hb. rate conveys an insignificant improvement in these individuals, who appear less dejected, maintaining however the citrine yellow colour commonly found in this disease. An important fact must be mentioned here: presenting the same Hb. rate, to exemplify say 50 % of Hb., the aspect of the patients may be entirely different: thus, during iron treatment when the increasing blood figures pass this level (50 % of Hb.), all main symptoms of the disease disappear or are very much attenuated, whereas on the contrary after administration of vermifuges this Hb. rate merely presents an insignificant improvement, at times even totally absent, and the patient maintains the common aspect observed in advanced cases of anemia. Now, after the blood figures having reached 70 or 80 % of Hb. thanks to martial treatment, if we then suspend this treatment and if patient is placed on a deficient diet, a blood regression is always observed, and then one verifies that on attaining 50 % of Hb. rate the majority of the symptoms are already present to a rather pronounced degree. Thus, generally speaking, we may state that the intensity of the symptoms depends upon the Hb. rate (an anemia of 70 %, whatever the condition of the patent may be, is always much less severe than an anemia of 30 %), yet for an identical degree of anemia (according to the Hb. rate) we must take into consideration the state of martial regeneration, the pseudo-regeneration by virtue of vermifuges and the degeneration induced by the helminth associated with the deficient diet. As already stated, the quality of the red cell is the main factor which determines the severity of the symptoms, the various facts described above being thus accounted for.

The morphologic aspect of the blood also demonstrates the absence

of real regenerative phenomena. Reticulosis has never been observed, only 2 to 3 % of these cells being seen, just as is verified in cases without treatment. Anisocytosis, poikylocytosis and intense oligochromemia persist during the whole period of cure by vermifuges. Moreover, there is observed absence of polychromatophilia, normoblasts and red cells with nuclear remainders.

Blood regeneration induced by iron administration, after the previous application of vermicides:—

In Table 4 the results obtained in 7 cases are to be seen. In 2 (Cases 2 and 3), regeneration proceeded in a common manner, in the other cases

Table 4

Cases	Age	PRIOR TO TREATMENT					Days of treatment	AFTER THE TREATMENT					Maximum reticulosis o/o	Daily Hb. increase o/o
				INDICES						INDICES				
		R. B. C. cmm.	Hb o/o	Volume uc.	Hb. yy.	Saturation o/o		R. B. C. cmm.	Hb o/o	Volume uc.	Hb. yy.	Saturation o/o		
1	15	3.81	43		15.5		28	5.41	87		22.2		10 in 8º. d.	1.57
2	42	2.37	23		13.1		41	3.92	73		25			1.22
3	47	3.75	35	56	12.8	23	66	5.58	100	82	24.8	30		
5	6	5.45	72	62	18.2	29	61	4.95	82	77	22.8	30		0.16
6	4	4.88	66	64	18.6	29	15	5.23	81	69	21.4	31		1.00
7	20	5.07	50	53	13.6	25	39	5.55	89	81	22.2	28		1.00
8	8	5.50	63	65	15.8	24	35	4.95	82	77	22.8	30		0.54
Average		4.40	50	60	15.4	26	41	5.15	85	77	23	30		0.92

the course of regeneration was identical with that observed in the cases reported by us in a previous paper and which, prior to treatment, presented, we obtained no complete normalization of these indices, by virtue of the long space of time required, and we terminated our observations when the Hb. Ind. reached 21 to 23 yy. As always observed in this regeneration type, reticulosis and the daily increase of Hb. maintained in all cases an apreciably low level.

The graphic 2 shows clearly the aspect of the hematic curves during the period of vermicides administration and during the subsequent marcial treatment (the comencement of wich is marked by a arrow).

In Case 7, we experimented the administration of a diet prepared with common salt mixed with ammoniacal ferrous sulphate (10 %). After 24 days of treatment we verified an effect which by no means is to be compared to that induced by the same dose of iron administered orally, in ca-

psules. Nevertheless, considering the maximum reticulosis observed (17 % on the 13th day of treatment), the increase of 14 % of the Hb. rate as well as the slight improvement presented by the patient, we must interpret this result as encouraging new investigations.

In Case 3, we verified the minimum efficient dose of reduced iron for adults. The doses of 16 to 240 mgrs. per diem appeared to be inefficient, whilst the daily dose of 0.5 gr. induced an intense blood regeneration.

Though unnecessary by virtue of the constancy and intensity of blood regeneration induced by iron, we investigated (Case 2) a possible acceleration of the process by simultaneous administration of hydrochloric acid and iron. We verified no auxiliary action of this acid.

Anemiant process

In some cases, we endeavoured to verify what is the influence of various factors, mainly of dietary factors, upon the course of the anemia.

In Case 1, after administration of vermifuges, we kept the patient on a regime rich in iron for 1 month. The result observed (increase of Hb. Ind. and of the rate of this pigment) is most likely to be interpreted as a distant action of the vermifuges and not as an immediate action of the diet. The fact observed in this case was also obsreved in Cases 5 and 6, in which an increase of Hb. Ind. up to saturation of the red cells was seen, i. e. an increase of the Hb. Ind. along with the persistence of the small volume of the red cell.

In Case 2, after complete elimination of the helminthes, the aspect of a typical beriberi polyneuritis appeared. The administration of a diet rich in Vit. B improved and, afterwards, cured this disease. During 4 months no blood disturbance was observed, this case serving as a counter proof of those cases in which an anemiant process was verified due to the persistence of helminthic parasites.

In Case 3, immediately after the admission of the patient, we verified in 10 days a decrease of 10 % in the Hb. rate. For a long time (4 months) the blood aspect remained stationary, despite the administration of small doses of reduced iron, which proved to be inefficient with regard to regeneration. After an efficient dose, Hb. reached 59 %; afterwards, suspending martial medication and administering a diet poor in iron, blood regression proceded very slowly, only returning to the figures prior to treatment after 8 months and 20 days. At the beginning, this regression did not take place, the persistence of the blood aspect being verified during 2 months and 10 days, after which the hematic figures were lowering progressively, along with a more intense degeneration of the Hb. Ind.

In Case 4, the administration of a diet poor in iron during 1 month did not modify the blood aspect, and a diet rich in Vit. B during 1 month and 10 days produced a slight alteration in the number of red cells.

In Case 7, on common diet, we verified that the blood aspect, after a slight regeneration induced by a brief iron treatment (Hb. rate from 22 to 36 %), returned after 1 month to its former state.

We may summarize these results emphasizing their main points as follows: a) Some cases present a constancy of their blood aspect during a rather long period (2 to 3 months) independent of any treatment; b) An action of a diet rich in iron (Case 1) or in Vit. B (Case 4) is not proved in a positive manner; c) The blood regression is the more rapid the lower the Hb. rate, and at high rates the regression to the state prior to martial treatment may be extraordinarily slow (nearly 9 months in Case 3). The hematic index which was the most affected in the regressive process was, in these cases, the Hb. Ind.

Weber's blood test in the faeces gave negative results in Cases 5 and 6, in spite of the presence of predatory helminthes.

In Case 4, we verified the elimination of uric acid through urine during 25 days, without administering any medicament. The result was the daily average of 0.27 gr. The further observation of this patient was impossible, therefore we indicate only this separate result.

From the clinical viewpoint, the investigations here presented render conspicuous one of the symptoms of the disease — the coloration of the skin. As stated above, some symptoms decrease in intensity after the rise of Hb. rate induced by administration of vermifuges. Yet, the same does not occur with the coloration of the skin. During iron administration we observed a rapid recoloration of the tegument, when Hb. rate reached 40 to 50 %; consequently, this symptom seems to depend upon the degenerated aspect of the circulating blood, and not upon the quantity of Hb., i. e. the yellow citrine coloration observed in severe cases of anemia seems to be due to hypochromia of the circulating red cells; by the way, we already mentioned above that this degeneration of red cells seems to determine most of the symptoms of the disease.

DISCUSSION

Some results of the present work are mere confirmations of facts already interpreted and discussed in a previous paper, in which we exposed the results of a study on the regenerative and degenerative phenomena of hookwörm anemia (2). We rapidly recapitulate these confirmations as follows:

The characteristic features of the anemia in its extreme stages appeared the same as those previously described. The course of the anemia observed in some cases also presented no fact different from those previously indicated. Thus we verified: the decrease of the hematic figures occurs the more easily the lower the number of red cells; the fundamental alteration is verified in the decrease of the hematic indices, mainly of the Hb. Ind.; at advanced stages of the anemia a stationary blood aspect may be observed for a long period; diets rich in iron or Vit. B do not prevent the decrease of the hematic figures when regression begins at a level under normal. We moreover confirmed that the blood test in the faeces may be negative, despite the existence of numerous helminthes in intestine.

The hematic regeneration obtained by iron administration, after complete elimination of helminthic parasites, presented the same general features as the hematic regeneration induced by the same substance in the presence of numerous helminthes in human intestine. In the majority of the cases, the number of red cells prior to martial treatment was high; the regeneration curves then behaved as in the cases we observed previously and in which the number of red cells per cmm. was also high. Reticulosis was always small and the ascent of the hematic indices was, at times, rather slow.

In some cases, at the end of the treatment we observed the same number of red cells as at the beginning, in which case only a qualitative regeneration of red cells occurred. This fact also demonstrates the existence of a hematic destruction concomitant with a regenerative neo-formation. We already stated that the regeneration obtained by some authors by means of a preliminary elimination of the helminthes presents the same general aspect as that we obtained independent of this elimination. The results here presented may severe as a counter proof, as the regeneration appeared to be similar to those observed formerly, which goes to prove still in another way that the helminthic infestation plays no rôle in the phenomena of blood regeneration induced by iron administration.

With regard to the minimum dosage, we succeeded in obtaining good results with 0.5 gr. of reduced iron in an adult. The administration of a diet prepared with common salt mixed with ammoniacal ferrous sulphate induced a partial regeneration of blood. Although this trial does not show a definite result, the maximum reticulosis observed (17 %) and the improvement of the patient induce us to believe in the possibility of the use of this method, when conveniently employed. in the prophylaxis of the disease.

Aspects verified in the blood image after administration of vermifuges.

As a matter of fact, the phenomenon we will begin our discussion with has nothing to do with the anemia under study or with the direct activity of helminthic parasites, as we verified that the blood modifications occurring after administration of vermifuges are not related to the helminthic disinfestation, for it is a mere result of the assimilation of the vermicidal substances and of their further action on the economy of the diseased organism. The simple increase of red cells has also been observed in cases in which iron had been administered prior to the vermifugal medication. Here we will connect certain facts with one another and also with the fact here referred to; and for this purpose, we must begin describing some verifications not related to anchylostomiasis.

Formerly, the only organs considered to be important in the metabolism of the hematic elements belonging to the red series were bone marrow and spleen. After Whipple's studies, the interference and even the direct relationship of other organs, such as the kidneys and mainly the liver, are demonstrated in the process of blood formation and destruction. This latter organ not merely interferes with blood metabolism through the function of cells of the reticulo-endothelial system (Kupffer's cells) in the formation of gall, but also through the elaboration and storing up of many of hemocyto-forming substances or factors. The importance of this organ for blood metabolism is brought into evidence by a number of experiments: the total removal of liver from frogs induce in them an anemia resembling human pernicious anemia; in pernicious anemia or in experimental anemiae induced by hemorrhages, the administration of liver suffices to induce a quik and complete blood normalization.

Some connexions have already been pointed out between hepatic changes and the metabolism of some substances which are essential for blood formation. Raposo (3), in a paper on the reticulo-endothelial system, states:

«With regard to liver, there is a very significant experiment by Eppinger: if the intravenous injection of iron is preceded by an injection of alcohol into the portal vein and if the hepatic epithelial cells are changed by virtue of this process or through a slight phosphorus poisoning, iron accumulates not only in Kupffer's cells but equally in glandular cells. That is, these elements fix no large quantities of iron unless they be changed and after fixation of same by Kupffer's cells».

With regard to the metabolism of bile pigment, the same author states:

«From the Kupffer's cells bile pigment would pass to the hepatic cells proper which would eliminate it through the biliary canaliculi. With regard to bile pigment there would take place something similar to what we referred to in Eppinger's experiments: appearance of iron in Kupffer's cells first, and only subsequently in the glandular cells».

These facts and several others more thoroughly demonstrate the direct participation of the hepatic functions in hematic metabolism.

Here we only wish to focalize certain hepatic lesions induced by some substances and the modifications of the hematic aspect existing in these cases.

Intoxication by chloroform:—

A great number of authors (Howland, Muskens, Wells (4), Whipple and Sperry (5), Stiles and Mc Donald, Ostertag, etc.) verified that chloroform, beyond a certain dose, is a violent poison, mainly for the hepatic cells. Both in man and in numerous other mammals (rabbit, guinea-pig, rat, cat and dog) or even in fowl (pigeon) this substance induces a hepatic lesion of more or less constant morphological features. A central hepatic necrosis is concerned, i. e. a necrosis of hepatic cells which are around the central venula of the lobule. Such necrosis, in some cases, comprises almost all lobular cells, for, with the exception of one or two layers of these cells around the spaces of the portal vein, all the others appear necrotic. Other changes, such as peritoneal ecchymoses and hemorrhages and fatty degeneration of the pancreas, kidneys and heart are met with in a moderate degree. Even in every slight anaesthesia these hepatic lesions are verified to a reduced extent, which lesions disappear some days afterwards by virtue of an active mytotic regeneration of the noble cells of the parenchyma, which thus induces a complete recomposition of the organ.

Intoxication by phosphorus:—

The chief morphological alteration is observed in the liver in which fatty degeneration is found on the perphery of the lobules. The general aspect of this organ resembles that verified in acute yellow atrophy, yet differing from same by more voluminous fat drops. Moderate fatty degeneration is also observed in pancreas, heart, intestinal glands and musculature, vessels and muscles of the trunk. In cases of acute human intoxication death occurs on the very first days; cases which resist up to the 10th or 14th day are extremely rare.

Intoxication by carbon tetrachloride:—

Intoxications by this substance have been verified in man and other mammals. A detailed study was made in dogs by Gardner and collaborators (16) who verified hepatic changes even 12 hours after the administration

of the drug. These changes resemble those observed in chloroform intoxication, i. e. they consist of a central necrosis of lobular cells. These authors verified, moreover, that other changes, apart from the hepatic, may appear in an inconstant manner, and also that the hepatic regeneration beginning 3 or 4 days after the administration is not yet completed after 5 weeks time. Meyer and Pessôa (7) verified that the severity of the lesions varies in inverse proportion to the age of the animal, and that the acting mechanism of the substance is the same as that of chloroform.

The studies of Minot and Cutler (8) and, later on, those of Minot (9) came to elucidate the intimate mechanism of the intoxication. These authors verified that the hepatic change, owing to a hypofunction of this organ, would induce a disorder in another organ (presumably parathyroid) which controls the metabolism of guanidin. This disorder would occasion a lesser elimination of this substance, giving rise to hyperguanidinemia thus induced or an acute intoxication by guanidin is brought into evidence by a larger concentration in blood of lactic acid and subsequent exaggerated elimination through urine. This loss of lactic acid is a serious drainage of carbohydrates which induces acute hypoglycemia followed by death. These authors also verified that calcium administration, preventing accumulation of lactic acid in blood and quickening glycogenolysis in liver thus impeding hypoglycemia, prevents death of the intoxicated animals.

Intoxication by thymol:—

The studies on intoxication by this substance are neither numerous nor detailed. Ostwald (10) gives the following summarized description of the pathologo-anatomical aspect:

«Innerlich in kleinen Gaben laengere Zeit gerecht, bewirkt es bein Kaninchen, gleich dem Benzol und Phenol, Leberverfettung und Nierenlaesionen» (Orally administered in small doses for some time, it occasions in rabbit, like benzol and phenol, fatty degeneration of liver and changes in kidneys).

Thus we see that the pathologo-anatomical aspect of this intoxication is also analogous to those above described concerning other poisons.

Apart from these substances focalized in particular, a number of others exerts an action, the mechanism of which is quite comparable to the above described. With regard to acute hepatic necrosis induced by chloroform and carbon tetrachloride Wells (11) states:

«In the acute degeneration of the liver caused by chloroform, carbon tetrachloride and other halogen derivatives of the aliphatic hydrocarbons

we find autolysis or solution of the structural elements of the liver, blood and urine. *These halogen poisons are characterized by their specific effect on the liver,* the other organs of the body being practically unaffected by them. Moreover, within the liver itself, only *the hepatic cells proper* are injured, the epithelium of the bile ducts and the stroma cells being little if at all affected. The action of chloroform, carbon tetrachloride and other halogens on the liver is produced by the hydrochloric acid formed within the liver cells. Such poisons are specially likely to attack fatty livers, presumably because the fat-soluble poisons accumulate in greater quantity in such livers, these poisons act by interfering with the oxidation enzymes of the liver cells, leaving the autolytic enzymes and the lipase free to digest the liver cells and to form fat. Any poison which causes severe injury of the liver cells without at the same time destroying the autolytic enzymes so that the liver cells die and undergo rapid autolysis, may produce a condition similar to acute yellow atrophy of the liver. Amongst such poisons may be mentioned phosphorus, arsenic (salvarsan), the nitrophenols (picric acid), trinitrotoluene, phenylcinchoninic acid (atophan), dinitro-bezene and other aromatic compounds containing the benzene ring».

From this we infer that a group of numerous substances, when administered in determined doses, has the common property of inducing in man an acute specific change of the noble cells of the liver. This change morphologically may appear as a necrosis or an intense fatty degeneration, the essential feature of the change being not only the specific affinity to the hepatic cell but also its acuteness. Allied to this group of substances there exist morbid entities the pathologo-anatomical aspect of which resembles very much this one already described. We mean acute yellow atrophy of the liver, a diseaase of varying etiology, and yellow fever. The latter disease has often been confounded with cases of phosphorus intoxication, as may be learned from Cazanove and Robert's (12), and Strathairn's (13) papers. The hepatic change is one of the most salient changes in yellow fever, and a good deal of the symptomatology of this disease must be imputed merely to a hepatic hypofunction. The importance of this lesion is prominent in the pathologo-anatomical aspect of this disease; after Torres work (14) who described intranuclear inclusions in the hepatic cells even at the beginning of the disease, it was verified that one of the earliest changes apart from nephritis (clinically observed on the first days of the disease) is exactly acute hepatitis.

Thus far we focalized these various intoxications and diseases insisting on the specific nature of the change of the hepatic cell in order to connect this fact with a hematological verification of fairly well fixed features, also described in the various conditions referred to.

Even in former treatises on hematology there are references to hyperglobulia in intoxication by various substances. In Besançon and Labbé's treatise (15) of 1904, there is the following passage:

Intoxication phosphorée.—C'est sans doute en concentrant le sang par le moyen des vomissements abondants que l'intoxication phosphorée produit une hyperglobulie; en effet, l'hyperglobulie n'apparait que quand les vomissements se produisent. On a trouvé dans ces cas 6.800.000 (Badt), 5.150.000 (Grawitz) globules rouges, et même plus encore (Taussig, V. Jaksch, Limbeck» (Phosphorus intoxication.—There is no doubt that, by concentrating blood by means of abundant vomiting, phosphorus intoxication produces a hyperglobulia; indeed, hyperglobulia does not appear unless vomitings occur. In such cases 6.800.000 (Badt), 5.150.000 (Grawitz) red cells and even more (Taussig, V. Jaksch, Limbeck) have been found).

Rieux (16) refers to secondary hyperglobuliae connected with blood intoxication by carbonic oxide, phosphorus and benzol.

Already Ferrata (17) places hyperglobulia induced by phosphorus intoxication in the group of hyperglobuliae due to exaggerated blood neoformation, on the basis of Aubertin's works who verified hyperplasia of marrow aand myeloid transformation of spleen in rabbits intoxicated by this substance. He also quotes the hyperglobuliae induced by arsenic, carbonic oxide, hematic and medullary opotherapy.

In cases of prolonged chloroformic anaesthesia of dogs we also observed accentuated hyperglobulia, one or two days after the administration, or even a few hours after the beginning of the anaesthesia.

Studying the mechanism of hyperglobulia induced by cobalt and manganese, Underhill and collaborators (18) verified the following hematic readings:

	Ht. mmc.	Hb. grs.	Hemat. Ind. %	Vol. Ind. uc.	Hb. Ind. yy	Sat. %
Normal rats	8.3	14.3	49	60	17	30
Rats (cobalt)	12	21.5	75	61	16.8	29
Rats (cobalt and manganese)	10	17	61	60	17	29

From this the conclusion may be drawn that the increase of red cells, just as we verified in anchylostomiasis after administration of tetrachloride and thymol, is merely quantitative, there being no modification of the indices of volume, hemoglobin and saturation. Apart from this, these authors (19) verified that the hyperglobulia is not a result of blood concentration, but a true increase of red cells. In performing determinations con-

cerning the total volume of blood, they observed that the total quantity of plasma slightly varies, whilst the quantity of red cells increases very considerably. Consequently, not a permanency of the number of red cells along with a diminution of plasma quantity is verified but the contrary, i. e. a quantitative permanence of plasma along with a numeric increase of red cells.

According to Mascherpa (20), intoxication by cobalt produces severe renal changes. We have no knowledge of the existence of a concomitant hepatic lesion; nevertheless, a mere renal lesion is also liable to be interpreted by a relationship between kidney and blood metabolism, this so maintaining accordance with Whipple's classical experiments who verified a positive action of a diet constituted by kidney, besides the well known efficiency of liver diet.

In yellow fever, Sodré and Couto (21) verified a numeric increase of red cells, at times of great intensity. These authors interpreted the fact by a diminution of the physiological destruction of red cells accompanied by a habitual neo-formation. Lobo (22) confirms this fact giving it the same interpretation, and moreover verifying in one case that the increase of red cells may not appear on the first days of the disease, but supervene during the following days.

The said hyperglobuliae are always verified in cases of intoxication, whilst the numeric increase of red cells we observed after administration of carbon tetrachloride and thymol takes place after the administration of a medical dose, i. e. seemingly innocuous for the human organism. Nevertheless according to the aforesaid experiments on intoxication in dogs by this substance, even after the administration of a small dose, a moderate necrosis may appear followed soon afterwards by a prompt regeneration of the hepatic cells. Consequently, it is admissible to think that even the administration of medical doses of these vermifuges always induces a moderate and transient hepatic lesion, which however, just as occurs in cases of intoxication, has a repercussion on blood brought into evidence through a numeric increase of red cells.

All the facts here described evidently have many points of contact and even seem to constitute a peculiar phenomenon which we will summarize in general lines as follows:

Some substances (chloroform, carbon tetrachloride, thymol, benzol, arsenic, cobalt, phosphorus, etc.) when administered in large doses or even in medical doses, induce a numeric increase of red cells (without modifying their qualitative features) and changes mainly of the liver (of the kidney by cobalt), inducing one to think of a direct or indirect rela-

tionship of the hepatic cells (perhaps also of the renal cells) and blood control.

What can the mechanism of this controlling action of the liver be ? Evidently, in order to elucidate this, it will be opportune to clear up at first what the mechanism of hyperglobulia is.

Three hypotheses have been ventured by several of the above mentioned authors:

a) Excessive blood regeneration;
b) Mere blood concentration due to plasma extravasation from the circulation outward;
c) Decrease in the physiological destruction of red cells and, in spite of same, persistence of the habitual neo-formation.

In the quotations above, we could see that these three hypotheses have been equally sustained by various authors. Our own verifications permit no definite conclusion; however, they indicate in a fairly clear manner the insufficiency of one of these hypotheses.

In our examinations, there never appeared the signs met with in true blood regeneration. Thus, we never verified either an apreciable increase of reticulocytes or such an aspect of our slides which would denote neo-formation (polychromatophilia, red cells with nuclear remainders, etc.). On the other hand, the hematic indices either remain unaltered for long months, or present a really insignificant increase. The clinical aspect of the patient is entrely different from that observed in true hematic regeneration induced by iron; the symptoms become simply attenuated, in an almost imperceptible manner, whilst in martial regeneration they disappear entirely after 1 or 2 months of treatment. Another additional fact which indicates a pseudo-regeneration in this hyperglobulia is the rapiditly of this increase of red cells verified in some cases; thus, we observed 24 hours after tetrachloride administration a numeric increase of red cells of such intensity, not comparable even to the most violent martial regenerations in hypochromic anemiae, or to those verified after liver administration in pernicious anemia.

Also, the dependency of the increase of red cells upon the administration of vermifuges tells in disfavour of a true exaggerated neo-formation on the part of bone marrow, for we verified that after administration of a vermifuge the number of red cells rises to a determined level where it remains stationary; then another dose is necessary in order to observe a new rise, followed by a new stationing on this higher level. Now, this aspect has nothing to do with that observed in true hematic regenerations,

in which the regeneration, unless it be constantly supported by the administration of its inducing factor, remains stationary and, soon afterwards, quickly returns to the primary hematic state.

With regard to the hypothesis concerning the decrease of globular destruction, it is at variance with some phenomena which show a strict interrelationship between blood destruction and its formation, denoting that the latter depends upon the former; nevertheless, this does not mean that in this particular case of an acute hepatic lesion this interrelationship is undone. In order to elucidate the value of this idea or of the other which gives credence to a mere blood concentration, more detailed investigations are wanted, mainly such as will verify the total blood volume in animals intoxicated by these drugs.

Consequently, if even the hematic mechanism of this phenomenon is not known yet, much less will be the question concerning the liver action in blood control. We will recall that this action may be a direct property of the hepatic cells or an indirect one by means of a secretory function of these cells, acting in another organ. We already quoted above the remark made by Minot, recollecting the action of the parathyroids in the mechanism of guanidinemia, observed in the intoxication by carbon tetrachloride. We also wish to focalize the possible action of the hypophysis in this phenomenon, for Moelig and Bates (23), in cases of polycythemia, verified hypophysary changes which they interpreted as the causal factor of the phenomenon.

As one may see, the subject here dealt with is entirely unknown in its essence, and its elucidation, in all likelihood, contributes to render clearer the phenomena concerning blood metabolism.

From the therapeutical viewpoint, i. e. regarding the patient's improvement, the increase of red cells verified after administration of vermifuges is of secondary importance. We already stated above that the symptoms of the disease decrease in an almost imperceptible manner after the increase of degenerated red cells, the contrary occurring when the increase arises from the launch into circulation of normal red cells. In combination with iron treatment, or better, after a previous intense martial medication, the administration of tetrachloride is advisable, owing to the concomitant action of disinfestation and hyperglobulization. It must be borne in mind that this increase of red cells must be interpreted rather as a degeneration than as a regeneration of blood, and as it is a phenomenon which has been little studied, it is quite possible that its action on the organism conveys unapparent malign consequences to other organs of the economy.

The chief fact here observed is not important for the elucidation of the pathogenesis of the anemia, as it is a trivial case of a slight intoxication by poisonous substances. Nonetheless, a fundamental fact to be taken into consideration in these pathogenic theories is the verification of the absence of hematic modifications merely imputable to the elimination of helminthic parasites. It is, however, of no use again to insist upon it here, for we already referred amply in previous papers to its significance in the pathogenesis of the anemia.

SUMMARY

We studied, from the hematological viewpoint, 10 straightforward cases of anchylostomiasis for a long time. One of tha patients was under observation for more than 2 years, this ample observation being justified by the reliability at which we aimed that the mere elimination of helminthes conveys no hematic modification, not even a remote one.

The hematological study consisted of 200 routine examinations (determination of the number of red cells, of Hb. rate, hematokrit, and in many a case of the rate of reticulocytosis and examination of slides), practised on all our patients, and of determinations of globular resistance and other hematological investigations practised in some of our cases.

The greater part of our study consisted in a careful observation of the blood and of the clinical symptoms of our cases, prior to and after the administration of vermifuges until complete elimination of the intestinal parasites. By means of various diets we also sought to verify the influence on the hematic aspect of the said elimination combined with the effect of different nutritive factors contained in these diets. We endeavoured to verify the regenerative phenomena after iron administration and we also had the opportunity of observing the course of the anemia and of confirming thus the results already published.

The results showed the importance of the absorption of the vermicidal medicaments employed and therefore we focalized several similar facts endeavouring to connect them with the fact here verified.

We then discussed the therapeutical method in the light of the results presented, and we referred to the importance of same for the correct elucidation of the pathogenesis of the disease.

CONCLUSIONS

1) On observing some hookworm patients during a long period, after administration of some vermifuges (carbon tetrachloride and thymol), we verified remarkable modifications in the blood

aspect, side by side with insignificant improvements of the symptoms of the disease.

2) These hematic modifications are essentially constituted by a mere numeric increase of red cells, i. e. an increase which is not accompanied by qualitative modifications of these cells. We observed a complete absence of signs of blood regeneration, such as increase of the rate of reticulocytes, intense polychromatophilia, red cells with nuclear remainders etc. We verified that this increase of red cells is accompanied by a remarkable increase of resistance of the red cells against hypotonic salt solutions, which indicates a larger qualitative blood degeneration, despite the globular numeric increase observed.

3) We verified that the elimination of helminthes has nothing to do with the blood modifications described above, but that such modifications are in direct relationship to the substances employed as vermifuges, after their assimilation by the intestine.

4) The action here verified after administration of carbon tetrachloride and thymol is analogous to that of some other substances (chloroform, phosphorus, benzol, etc.) which have in common the property of inducing an acute specific lesion of the hepatic cells. Considerations on this phenomenon induce the belief in a possible rôle of the liver in blood control, apart from the actions, already known, of this organ on blood metabolism.

5) Iron administration after complete elimination of helminthes induced a blood regeneration, the general aspect of which is comparable to that already verified by us independently from the said elimination.

6) The absence of blood modifications ascribable to elimination of the intestinal parasites and the resemblance of the blood regenerations induced by iron both in the presence of helminthes in the intestine and after previous elimination of these parasites are very important verifications for the elucidation of the pathogenesis of the disease, and tend to confirm the essential importance of an organic insufficiency (iron deficiency) in the determination of the anemic syndrome and of the disease.

Typ. do Instituto Oswaldo Cruz — Rio de Janeiro — Brasil.